ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SEDE DI CESENA

SECONDA FACOLTA' DI INGEGNERIA CON
SEDE A CESENA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

Titolo dell'elaborato

PRINCIPI DI FUNZIONAMENTO DELLE APPARECCHIATURE PER TOMOTERAPIA

Tesi di Laurea in

INGEGNERIA CLINICA

Relatore

Prof. Ing. Claudio Lamberti

Presentata da

Michele Gavelli

Sessione II°
Anno Accademico 2011-2012

INDICE

INTRODUZIONE ………………………………………………………………………………. I

CAPITOLO 1. LA RADIOTERAPIA

1.1 Introduzione alla radioterapia ……………………………………………………………….. 1
1.2 Storia della radioterapia ……………………………………………………………………... 1
1.3 Tipologie di radioterapia …………………………………………………………………… 3
1.3.1 Radioterapia esterna ……………………………………………………………….. 3
1.3.2 Radioterapia interna ……………………………………………………………….. 6
1.3.3 Radioterapia sistemica ……………………………………………………………... 6
1.4 Tecniche e criteri di radioterapia ………………………………………………………….. 7
1.4.1 Quando deve essere eseguita? ……………………………………………………... 7
1.4.2 Adeguare le dosi al singolo paziente ………………………………………………. 8
1.4.3 Perché alcuni tipi di terapia vengono somministrati a piccole dosi ripetute? ………… 9
1.4.4 Il paziente diventa radioattivo? …………………………………………………….. 9

CAPITOLO 2. INTERAZIONE DELLA RADIAZIONE CON LA MATERIA E IL TESSUTO BIOLOGICO: LA RADIOBIOLOGIA

2.1 Introduzione alla radiobiologia ……………………………………………………………... 10
2.2 Interazione dei fotoni con la materia ……………………………………………………….. 10
2.2.1 Effetto fotoelettrico ………………………………………………………………….. 11
2.2.2 Interazione Compton – Scattering incoerente ……………………………………….. 11
2.2.3 Produzione di coppie ………………………………………………………………... 12
2.2.4 Sezione d'urto totale ………………………………………………………………… 12
2.3 Coefficienti e attenuazione del fascio ……………………………………………………… 13
2.4 Coefficienti di assorbimento di energia …………………………………………………….. 13
2.5 La Radiobiologia …………………………………………………………………………… 14
2.5.1 Dosimetria delle radiazioni ………………………………………………………….. 14
2.5.2 Classificazione delle radiazioni ……………………………………………………... 15
2.5.3 Ciclo e morte cellulare ………………………………………………………………. 16
2.5.4 Effetto biologico delle radiazioni …………………………………………………… 17
2.5.5 Curve e sopravvivenza cellulare …………………………………………………….. 18
2.5.6 Curve di risposta di dose ……………………………………………………………. 18
2.5.7 Tolleranza dei tessuti sani e controllo locale del tumore ……………………………. 19

CAPITOLO 3. LA TOMOTERAPIA

3.1 Introduzione alla tomoterapia ………………………………………………………………. 21
3.2 Storia della tomoterapia …………………………………………………………………….. 23
3.3 Caratteristiche principali della tomoterapia ………………………………………………… 24
3.3.1 Principali vantaggi rispetto alla radioterapia convenzionale ………………………... 25

CAPITOLO 4. L'APPARECCHIATURA PER TOMOTERAPIA

4.1 Perché Tomoterapia Elicoidale? ……………………………………………………………. 27

4.2 HI-ART SYSTEM (HIghly Adaptive RadioTherapy) della TOMOTHERAPY INC. ……….. 28
4.3 Composizione dell’apparecchiatura ……………………………………………………... 29
4.4 Installazione del sistema HI-ART …………………………………………………….. 31
4.4.1 Planimetria tipo ………………………………………………………………… 32
4.4.2 Modalità di installazione ……………………………………………………….. 32

CAPITOLO 5. PRINCIPI DI FUNZIONAMENTO DELLE APPARECCHIATURE PER TOMOTERAPIA
5.1 Acceleratore lineare di particelle ……………………………………………………… 34
5.1.1 La produzione di microonde: Magnetron e Klystron ……………………………….. 37
5.1.2 La produzione di elettroni: electron gun …………………………………………….. 37
5.1.3 Struttura di accelerazione ……………………………………………………..... 38
5.1.4 La testata: produzione e trasporto del fascio ……………………………………... 39
5.1.4.1 Flattening filter per diverse energie di fotoni ……………………………... 40
5.1.4.2 Controllo e conformazione del fascio ……………………………………... 41
5.1.4.3 Sistema di collimatori ……………………………………………………... 41
5.1.4.4 La “beam line” (linea di luce) ……………………………………………... 42
5.1.5 Caratteristiche principali ……………………………………………………….. 42
5.2 MLC – Multi-Leaf Collimator ………………………………………………………… 45
5.2.1 Isocentro e filtri aggiuntivi ……………………………………………………….. 45
5.2.2 Collimatore multi-lamellare ……………………………………………………… 46
5.3 Il lettino di trattamento ……………………………………………………………….... 49
5.3.1 Componente aggiuntivo: “HexaPOD™” …………………………………………… 50
5.3.2 Sistema di immobilizzazione ……………………………………………………... 51
5.4 Funzionalità come Tomografia Assiale Computerizzata ……………………………... 52
5.5 Funzionalità come Unità di Trattamento ……………………………………………… 54
5.6 TPS – Treatment Planning System: sistema per l’elaborazione del piano di trattamento ……. 55
5.7 OS – Operator Station …………………………………………………………………… 58
5.7.1 La consolle di stato ……………………………………………………………….. 58
5.8 Sistema IGRT – Image Guided RadioTherapy ………………………………………….. 58
5.8.1 Tecnica IGRT ……………………………………………………………………….. 59
5.9 DATA-BASE SERVER: il server dei dati ……………………………………………… 60
5.9.1 Esportazione dal Data Server ……………………………………………………... 61
5.9.2 Archiviazione dei dati di trattamento ……………………………………………….. 61
5.9.3 Stampa dati del paziente ………………………………………………………….. 61
5.10 Capacità tecnologiche del macchinario ……………………………………………… 61
5.10.1 Sistema di Record & Verify ……………………………………………………….. 61
5.10.2 Calcolo della distribuzione di dose assorbita ……………………………………… 61
5.10.3 QA – Assicurazione di Qualità …………………………………………………….. 62
5.11 Step di preparazione al trattamento radioterapico …………………………………… 63
5.11.1 Preparazione del sistema di immobilizzazione e centraggio ………………………. 64
5.11.2 Ruolo del TPS ……………………………………………………………………… 64
5.11.3 Simulazione e verifica del corretto posizionamento ……………………………….. 66
5.11.4 Esecuzione del trattamento ………………………………………………………… 67

CAPITOLO 6. POTENZIALITA’ E RISULTATI PERSEGUIBILI CON LA TOMOTERAPIA

6.1 Software & Hardware addizionali (o opzionali) ……………………………………………… 68
6.1.1 Tomoportal ……………………………………………………………………….. 68
6.1.2 Plan Adaptive …………………………………………………………………….. 68
6.1.3 Software StatRT ………………………………………………………………….. 68
6.1.4 Accessori per radiochirurgia stereotassica ……………………………………... 69
6.1.5 AlignRT …………………………………………………………………………... 70
6.1.6 TomoDirect ………………………………………………………………………. 71
6.2 WIP – Work In Progress ……………………………………………………………… 71
6.2.1 Radioterapia “Real Adaptive” (con matrice deformabile) …………………………... 71
6.2.2 Gating respiratorio 4D – Movimento della lesione con il respiro …………………... 71
6.2.3 Advanced Delivery ……………………………………………………………….. 73
6.3 Accenni di casistica …………………………………………………………………… 74

CAPITOLO 7. CONFRONTO: DAI VECCHI MACCHINARI ALLA MODERNE TECNOLOGIE

7.1 Tecniche e macchinari di utilizzo meno frequente ……………………………………. 77
7.1.1 Protonterapia ……………………………………………………………………..... 77
7.1.2 Cobaltoterapia …………………………………………………………………….. 78
7.2 “LINAC vs. HI-ART SYSTEM” ………………………………………………………... 78
7.2.1 Confronto delle opere da realizzare per l’installazione dei due sistemi …………...... 79
7.2.2 Confronto tecnologico ……………………………………………………………. 79
7.2.2.1 Forma del fascio ……………………………………………………………….82
7.2.2.2 Energie dei due fasci: fotoni e elettroni …………………………………… 82
7.2.2.3 Capacità di conformazione del fascio ……………………………………... 83
7.2.2.4 Collimatore multi-lamellare ……………………………………………….. 83
7.2.3 Tecniche “ad arco” (IMAT e VMAT) …………………………………………… 84
7.2.3.1 Tecnica IMAT ……………………………………………………………... 84
7.2.3.2 Tecnica VMAT …………………………………………………………… 85
7.2.4 Confronto dei benefici clinici per i pazienti ………………………………………… 86
7.2.5 Considerazioni economiche: confronto dei costi di investimento iniziale dei due sistemi ……………………………………………………………………………………... 89
7.2.6 Tempistiche di trattamento e non ……………………………………………….... 90
7.2.6.1 Tempi di montaggio e messa in marcia …………………………………… 90
7.2.6.2 Tempi di irradiazione (*beam on*) ……………………………………………... 90
7.2.6.3 Tempi di trattamento totale con tecnica elicoidale IMRT/IGRT: permanenza complessiva del paziente in sala di terapia ……………………………………….... 90
7.2.6.4 Tempi di trattamento totale con sola tecnica IMRT: permanenza complessiva in sala di terapia ……………………………………………………………………… 91
7.2.6.5 Tempi di trattamento con le nuove funzionalità StatRT, TomoDirect e AlignRT ……………………………………………………………………………… 91
7.2.7 Impiego di risorse ………………………………………………………………… 91

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni la radioterapia è diventata sempre più efficace e complessa attraverso l'introduzione di nuove tecniche come la radioterapia a intensità modulata (*IMRT*) e la radiochirurgia stereotassica (*SRS*), mediante l'impiego di apparecchiature dedicate come la tomoterapia. Queste tecniche si servono di campi (di radiazioni) decisamente più piccoli rispetto a quelli di un tempo, oppure di campi estesi composti da una moltitudine di campi più piccoli che permettono l'ottimizzazione dell'erogazione della dose al volume bersaglio e la minimizzazione della dose alle strutture sane adiacenti. La dosimetria convenzionale di riferimento per le apparecchiature che sono in grado di erogare questi campi è di solito basata sulla dose assorbita in acqua, che troviamo descritta in protocolli internazionali, i più importanti dei quali sono lo IAEA TRS-398 per l'Europa e lo AAPM TG-51 per il Nord America.

La tomoterapia elicoidale, argomento che verrà trattato nel presente lavoro, s'inserisce pienamente in questo scenario: è una tecnica di erogazione di tipo *IMRT* che è stata sviluppata presso l'Università di Madison, Wisconsin, e in seguito commercializzata dalla società *TomoTherapy Inc.* di Madison, unico produttore di unità di trattamento che utilizzano questa modalità di erogazione.

Le unità che sono in grado di realizzare questa tecnica sono state introdotte nella routine clinica nel 2003 e attualmente ne sono state installate oltre 300 unità in tutto il mondo. Una di queste è stata installata nel 2007 presso l'*IRST* (Istituto scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori) di Meldola (FC), centro oncologico sorto all'interno delle strutture dell'ex ospedale civile in cui spesso mi sono recato per comprendere ed approfondire preziosi particolari del funzionamento e dell'apparecchiatura per tomoterapia elicoidale.

Questo tipo di radioterapia, considerata l'espressione più avanzata dell'uso della tecnica *IMRT*, viene erogata da una nuova macchina che per ora possiamo schematizzare con un acceleratore lineare da 6 MV installato all'interno di una robusta carcassa di un apparecchio per tomografia computerizzata a spirale. Il macchinario permette l'irradiazione di tipo elicoidale attraverso il movimento rotatorio della cavità acceleratrice tutt'attorno al paziente, con un contestuale movimento traslazionale del lettino di trattamento. Ma come avviene l'interazione tra tutti i principali componenti di questa rivoluzionaria apparecchiatura?

L'obiettivo principale di questa tesi sarà dare una risposta a questa domanda, e fornire un'illustrazione generale dei principi di funzionamento di questo macchinario per tomoterapia elicoidale.

Come passo preliminare (CAPITOLI 1 e 2) sarà introdotto il lettore alla tecnica di radioterapia, mediante una panoramica generale sui due casi specifici di terapia esterna e interna, e all'interazione della radiazione ionizzante con i tessuti biologici di interesse, andando ad approfondire i principali effetti di influenza dei fotoni con la materia. Al fine di sfruttare queste interazioni, il macchinario per tomoterapia dovrà supportare e prevedere dei dispositivi di rivelazione ed analisi (detettori), oltre al dispositivo principe presente all'interno dello stativo, ovvero l'acceleratore lineare di particelle che crea le radiazioni necessarie alla cura delle neoplasie.

E' nel CAPITOLO 5 che si troverà il fulcro di questa esposizione: verranno analizzati nel dettaglio tutti i componenti del *TomoTherapy HI-ART System*, a partire appunto dall'acceleratore lineare, costituito da un produttore di microonde (*Magnetron*) integrato ad una struttura di accelerazione, in aggiunta a un sistema di collimatori primari e secondari. Una grossa novità di questa apparecchiatura è rappresentata anche dal collimatore multi-lamellare *MLC*, che permette un

importante miglioramento in termini di conformazione dei volumi di interesse, grazie al grande numero di lamelle e alla loro elevata velocità di spostamento. Questa tecnica elicoidale, come detto sopra, prevede anche un lettino di trattamento notevolmente perfezionato e tecnologico, in grado di eseguire correzioni prima che inizi la terapia e movimenti traslatori (asse cranio-caudale) durante l'erogazione della stessa, che fanno si che la traiettoria di irradiazione sul paziente risulti elicoidale.
La più importante innovazione introdotta da questo macchinario sta nel fatto che in esso sono racchiuse due importanti funzionalità: può infatti fungere da normale unità di trattamento, oppure eseguire le stesse mansioni di un vecchio Tomografo Assiale Computerizzato (*TAC*), che quindi perde molta della sua utilità in ambito radioterapico. Infatti con il sistema HI-ART il paziente non deve mai lasciare il lettino di trattamento e, contemporaneamente alla terapia neoplastica assegnatagli, può venire sottoposto agli esami tomografici necessari (vedremo che sarà necessario controllare la posizione del paziente prima della terapia, ogni volta che la si esegue).
Questa doppia funzionalità fa dell'apparecchiatura per tomoterapia elicoidale la più vantaggiosa a nostra disposizione, per quel che concerne la migliore conformità tra la geometria del target e la geometria della distribuzione della dose di radiazioni. Per realizzare tutto questo, l'apparecchiatura per tomoterapia vera e propria ha bisogno di un notevole supporto informatico, fornito principalmente dalla tecnica guidata da immagini (*IGRT*) e dal sistema di pianificazione del trattamento (*TPS*).
Nel CAPITOLO 6 saranno analizzate tutte le potenzialità insite all'interno di questi software, infatti, l'apparecchiatura per tomoterapia, data la sua recente introduzione sul mercato radioterapico, comprende numerosi sviluppi ancora oggi in fase di studio i quali permetteranno il raggiungimento di tecniche ancora più sofisticate che potranno seguire il movimento del paziente durante la seduta di terapia (ad esempio il *gating respiratorio*). Infine, tramite un approfondito confronto (CAPITOLO 7) tra questo innovativo sistema di tomoterapia e quello dei "vecchi" impianti che più ci si avvicina, ovvero l'acceleratore lineare *LINAC*, ovviamente supportato da numerosi "*add-on*" (componenti aggiuntivi), si comprenderanno tutte le ragioni per le quali questa apparecchiatura così all'avanguardia è già entrata nell'élite delle tecniche radioterapiche.

CAPITOLO 1. LA RADIOTERAPIA

1.1 Introduzione alla radioterapia

La radioterapia è una disciplina clinica che si serve delle radiazioni ionizzanti per la cura di diverse malattie, fra le quali i tumori.
Le scoperte che stanno alla base della tecnica sfruttata dalla radioterapia risalgono alla fine del XIX secolo, e sono state rese possibili grazie agli studi di Wilhelm Conrad Röntgen (1895), Antoine Henri Becquerel (1896) e Marie e Pierre Curie (1898): al primo dobbiamo la scoperta dei raggi X, al secondo lo studio della radioattività dell'uranio, e ai due coniugi la scoperta di elementi radioattivi come il polonio (PO) e il radio (RA).
Questi scienziati, insigniti del premio Nobel per le loro rispettive ricerche, scoprirono i raggi X e la radioattività naturale; è sullo sviluppo di queste radiazioni che sono fondate la moderna radioterapia a fasci esterni e la brachiterapia (che utilizza le radiazioni emesse da particolari sorgenti poste "vicino" al distretto da curare).
Le radiazioni ionizzanti sono una energia fisica in grado di danneggiare le cellule neoplastiche; tali cellule tumorali che prima vengono colpite e danneggiate da queste radiazioni, successivamente sono distrutte ed eliminate dall'organismo stesso.
Al giorno d'oggi per la cura dei tumori abbiamo a disposizione diverse modalità terapiche: chirurgia, chemioterapia, radioterapia, ormonoterapia, immunoterapia, tutte tecniche che spesso vengono integrate fra loro per ottenere un miglior risultato; ma non è stato affatto semplice arrivare a quest'ampia gamma di trattamenti.

1.2 Storia della radioterapia

La scoperta delle radiazioni e dei materiali radioattivi suscitò clamore scientifico e molti studiosi si dedicarono a studiare le applicazioni di questa nuova branca della chimica nel campo della medicina, lavorando con sorgenti radioattive basate sul radium, elemento chimico con numero atomico 88 che ha una particolare caratteristica, la radioattività appunto.
Occorrono infatti 50 anni di tumultuosi progressi scientifici nel campo delle radiazioni e delle loro applicazioni mediche (uno dei primi congressi di elettrologia e radiologia medica fu quello svoltosi in Italia nel 1906, a Milano precisamente) per arrivare alla moderna radioterapia che si serve oggi delle alte energie dei fasci di radiazioni ionizzanti, meno lesive sull'organismo e più efficaci sulle cellule tumorali.
A partire dagli anni '40 le sorgenti radioattive usate divennero prevalentemente Cesio e Cobalto, e nacquero numerosi esempi di macchinari medici che facevano ricorso a questa tecnica.
In Canada, all'inizio degli anni '50, viene reso disponibile un apparecchio che sfrutta la radioattività emessa dal Cobalto 60 (vedi paragrafo 7.1.2), isotopo

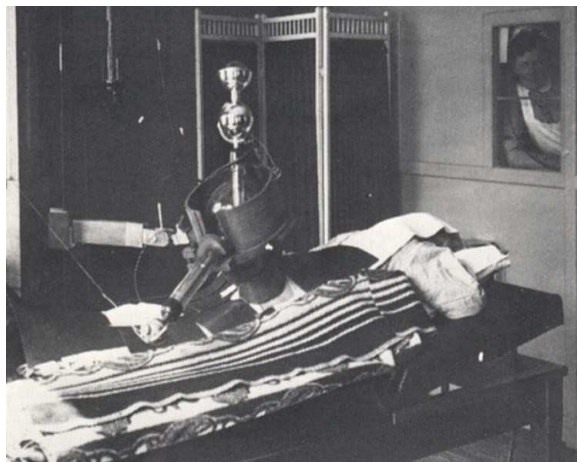



Figura 1. Apparecchio per radioterapia del 1917.

radioattivo con tempo di dimezzamento (tempo richiesto perché il numero dei nuclei radioattivi diminuisca di una metà del valore iniziale) di circa 5 anni, che emette raggi gamma di 1.25 MeV.
Negli stessi anni si lavora ad una macchina che possa produrre raggi X ad alta energia senza l'uso di sostanze radioattive, e nel 1953 la Brown Boveri Corporation, in Svizzera, disegna la prima macchina acceleratrice di elettroni su un'orbita circolare, con energia di 31 MeV per uso radioterapico. Questa macchina fu installata nella metà degli anni '50 a Zurigo, ad Oslo e negli anni ‘60 in Italia a Firenze, Milano e Roma.
L'acceleratore lineare, dove gli elettroni vengono accelerati su traiettoria lineare, entra nell'uso clinico alla fine degli anni ’60, e nella decade successiva numerose macchine, definite appunto LINAC (LINear ACcelerator), sono a disposizione per uso medico nei centri più importanti degli Stati Uniti e d'Europa.
Negli ultimi 20 anni del secolo XX lo sviluppo tecnologico in campo radioterapico è stato enorme e molto rapido, potendosi avvalere anche dell'ausilio dell'informatica.
Parallelamente alla radioterapia a fasci esterni anche la brachiterapia fa grandi passi in avanti. Si ricercano radioisotopi in sostituzione del radio, e modalità di trattamento che offrano maggiore protezione per il paziente e per l'operatore: nascono così tecniche, prima manuali e poi meccaniche, di inserimento da lontano delle sorgenti sia a contatto che all'interno dell'organo da curare.
Prima vengono usati il Cobalto 60 nel “*Catetron*” e il Cesio 137 nel “*Curietron*”. Appena il Cesio 137 viene reso disponibile in piccole sfere, contenute in sonde, entra nella pratica clinica il “*Selectron*”, che inserisce l'isotopo sotto il controllo del computer con un inserimento pneumatico a distanza.
Grazie alla sostituzione dell'Iridio 192, che è subentrato al posto del radium fino dalla fine degli anni ’70, è stata resa molto più accurata la protezione sia per il paziente che per l'operatore: il Selectron di ultima generazione si avvale di questo isotopo radioattivo.
La possibilità di misurare le radiazioni ionizzanti e di conoscerne la distribuzione all'interno del corpo umano ha accompagnato lo sviluppo della radioterapia con la possibilità di ottenere grandi benefici, come la guarigione dalla malattia tumorale accompagnata dalla riduzione al minimo degli effetti collaterali: la radioterapia deve infatti essere mirata e programmata per colpire solo le cellule neoplastiche (il tumore quando non è asportato chirurgicamente, o la sede in cui esso era situato, o altre sedi che si presuppone siano interessate da una malattia microscopica residua); per quanto possibile deve dunque essere evitata l’irradiazione delle cellule sane.
La radioterapia è in grado di uccidere le cellule tumorali perché danneggia il loro DNA (molecole all’interno delle cellule che contengono le informazioni genetiche e le trasmettono da una generazione alla successiva). Essa è in grado di danneggiare direttamente il DNA, oppure creare particelle radioattive (radicali liberi) all’interno delle cellule, che a loro volta danneggiano il DNA.
Queste cellule tumorali che subiscono danni irreversibili al DNA, smettono di dividersi (riprodursi) oppure muoiono: se muoiono vengono decomposte ed eliminate dai normali processi chimici dell’organismo (per una spiegazione più dettagliata rimandiamo al capitolo seguente).
La radioterapia può purtroppo anche danneggiare le cellule sane e provocare così degli effetti collaterali: i medici tengono in considerazione gli effetti collaterali sulle cellule sane quando propongono al paziente un ciclo di radioterapia.
Per facilitare il recupero del danno creato sulle cellule sane, e quindi per rendere meno evidenti gli effetti collaterali presenti su di esse, la radioterapia viene somministrata in piccole dosi giornaliere, chiamate “frazioni”.

Lo studio degli effetti delle radiazioni sui tessuti animali e umani, sani e tumorali, ha permesso di determinare i frazionamenti della dose capace di uccidere determinati tumori con la morte delle cellule neoplastiche, senza la contemporanea morte delle cellule sane. La dose di radiazioni massima, al di sopra della quale si possono avere effetti collaterali, è nota per tutti i tessuti dell'organismo. I medici usano quest'informazione per decidere con quale dose trattare la determinata zona del corpo.

1.3 Tipologie di radioterapia

Circa la metà dei pazienti affetti da tumore deve sottoporsi a una qualsiasi forma di radioterapia nel corso della terapia antitumorale: per alcuni di loro la radioterapia è effettuata come trattamento curativo (si spera cioè che la terapia curi la neoplasia, o eliminandola e/o prevenendone le recidive): in tal caso può essere usata da sola, o in combinazione con l'intervento chirurgico e/o la chemioterapia.
La radioterapia può anche essere sfruttata come trattamento palliativo, che non cura cioè il tumore, ma si limita ad alleviare i sintomi e il dolore: può essere effettuata a scopo palliativo ad esempio in questi casi:

- Radiazione mirata al cervello per circoscrivere le metastasi (cellule tumorali che si sono diffuse nel cervello, provenendo da un'altra parte dell'organismo).
- Radiazione mirata a circoscrivere un tumore che preme sulla colonna vertebrale o si è sviluppato all'interno di un osso.
- Radiazione mirata a circoscrivere un tumore vicino all'esofago, che può interferire con la normale nutrizione del paziente.

Le radiazioni possono essere somministrate da un'apparecchiatura esterna che circonda il corpo del paziente (radioterapia esterna), oppure possono essere prodotte da una sostanza radioattiva che entra nell'organismo del paziente (radioterapia interna, anche detta "brachiterapia").
La radioterapia sistemica usa una o più sostanze radioattive (somministrate per via orale o tramite flebo), come per esempio lo iodio radioattivo, che si spostano nell'organismo del paziente tramite il circolo sistemico e, potendo così raggiungere i tessuti di tutto l'organismo, uccidono le cellule tumorali.
Il tipo di radioterapia prescritto dall'oncologo dipende da diversi fattori, tra cui ricordiamo:

- tipo di tumore;
- dimensioni del tumore;
- posizione del tumore;
- vicinanza del tumore a tessuti sani sensibili alle radiazioni;
- percorso che le radiazioni devono compiere nell'organismo;
- stato di salute generale e storia medica del paziente;
- necessità di sottoporsi anche ad altre terapie antitumorali;
- tutti gli altri fattori (età del paziente, altre patologie in atto, ecc…).

1.3.1 Radioterapia esterna

La radioterapia esterna viene somministrata nella maggior parte dei casi sottoforma di fasci di fotoni (raggi X oppure raggi gamma). Il fotone è la particella elementare che costituisce la luce e le altre forme di radiazione elettromagnetica, e lo si può immaginare come un "pacchetto" di energia.

La quantità di energia di un fotone può variare: ad esempio, i fotoni dei raggi gamma trasportano più energia, mentre quelli dei raggi X trasportano una quantità di energia leggermente inferiore.

Figura 2. Acceleratore Lineare per la radioterapia esterna

I diversi tipi di radioterapia esterna vengono effettuati usando un'apparecchiatura detta acceleratore lineare o LINAC (Figura 2). L'acceleratore lineare usa l'elettricità per formare un fascio di particelle subatomiche accelerate, originando una radiazione molto potente che può essere usata per curare il tumore.

I pazienti di solito ricevono la radioterapia esterna in diverse sessioni giornaliere per un periodo di diverse settimane. Il numero di sedute dipende da numerosi fattori, tra cui la dose totale di radiazioni da somministrare.

Uno dei tipi di radioterapia più usati è la radioterapia conformazionale (3DCRT) che usa software sofisticati e apparecchiature all'avanguardia per somministrare le radiazioni in zone delimitate con la massima precisione.

Molte altre forme di radioterapia esterna sono attualmente in fase di test oppure sono già usate per la terapia antitumorale. Tra di esse ricordiamo:

- La radioterapia a intensità modulata (IMRT) che usa migliaia di minuscoli dispositivi, detti collimatori, per dare forma al singolo fascio di radiazione. I collimatori possono rimanere fermi oppure muoversi durante la seduta, modificando in tal modo l'intensità del fascio di radiazione. La modulazione della radiazione permette di diversificare la dose di radiazione diretta verso il tumore e quella diretta verso i tessuti circostanti. La radioterapia a intensità modulata viene pianificata diversamente dagli altri tipi di radioterapia (pianificazione inversa). Nella pianificazione inversa l'oncologo sceglie le dosi di radiazioni da somministrare nelle diverse zone del tumore e dei tessuti circostanti, poi un software specializzato calcola il numero di fasci e gli angoli più corretti per la terapia. Viceversa, durante la pianificazione normale, l'oncologo sceglie in primo luogo il numero di fasci e gli angoli di incidenza e poi il computer calcola la dose di radiazioni da somministrare con ciascun fascio. Lo scopo dell'IMRT è quello di aumentare la dose di radiazioni nelle zone da trattare e di ridurre l'esposizione nelle zone sensibili dei tessuti circostanti. Rispetto alla radioterapia conformazionale, l'IMRT può far diminuire il rischio di effetti collaterali, ad esempio i danni alle ghiandole salivari (che causano bocca secca o xerostomia) nel caso della radioterapia alla testa o al collo. Tuttavia con l'IMRT, è necessario trattare un grande volume di tessuto sano, inoltre non si sa con certezza se l'IMRT sia in grado di tenere meglio sotto controllo la crescita del tumore né se dia migliori possibilità di guarigione.
- Radioterapia guidata da immagini (IGRT). In questo tipo di radioterapia vengono riprese diverse immagini (TAC, risonanza magnetica o PET) durante la seduta. Le immagini sono trattate dal computer per poter identificare i cambiamenti nella posizione e nelle dimensioni del tumore in seguito alla terapia e quindi per poter modificare la posizione del paziente e la dose di radiazioni. Il fatto di riprendere immagini a intervalli regolari può migliorare l'accuratezza della

terapia e può consentire di trattare meno tessuto rispetto a quanto pianificato all'inizio, minimizzando così l'esposizione dei tessuti sani.

- La tomoterapia è una forma di IMRT guidata da immagini (IGRT). L'apparecchiatura usata è un ibrido tra un dispositivo per la TAC e uno per la radioterapia esterna. La parte dell'apparecchiatura per la tomoterapia che emette le radiazioni utili per riprendere le immagini e per la curare il tumore può ruotare completamente intorno al paziente, esattamente come uno scanner per la TAC. L'apparecchiatura per la tomoterapia può scattare immagini del tumore immediatamente prima della seduta, permettendo così di indirizzare le radiazioni con estrema precisione e di risparmiare i tessuti sani. Esattamente come l'IMRT classica, la tomoterapia può essere migliore della radioterapia conformazionale perché evita la sovraesposizione dei tessuti sani.
- La radiochirurgia stereotassica (Gamma Knife) può somministrare una o più dosi elevate di radiazioni a un tumore molto piccolo. Questo tipo di terapia usa procedure molto accurate per identificare la posizione del tumore mediante immagini e posizionare il paziente, quindi permette di somministrare una dose elevata di radiazioni senza danneggiare eccessivamente i tessuti sani. La radiochirurgia stereotassica può essere usata solo per curare i tumori piccoli con contorni ben definiti; è usata soprattutto per la terapia dei tumori cerebrali o spinali e delle metastasi al cervello. Per la terapia di alcuni tipi di metastasi al cervello può essere necessario sottoporsi anche alla radioterapia in tutto il cervello (radioterapia cerebrale totale). Per la radiochirurgia stereotassica può essere utile usare una maschera o un altro dispositivo che immobilizzi il paziente durante la seduta e assicuri che la dose di radiazioni sia somministrata con la massima accuratezza.
- La radiochirurgia stereotassica frazionata comprende un minor numero di sedute, usa radiazioni di intensità minore che però nella maggior parte dei casi vengono somministrate in dosi più elevate rispetto alla terapia conformazionale. Per definizione la radiochirurgia stereotassica frazionata cura i tumori fuori dal cervello e dal midollo spinale. Poiché questi tumori si possono spostare con maggior facilità seguendo i movimenti del corpo e quindi non possono essere individuati con accuratezza come quelli del cervello o del midollo spinale, questa terapia di solito viene somministrata in diverse sedute. Può essere anche usata per curare i tumori piccoli e isolati, come quelli dei polmoni e del fegato.
- Terapia protonica può essere somministrata mediante fasci di protoni, ovvero di particelle cariche positivamente. I protoni differiscono dai fotoni principalmente per il modo in cui depositano l'energia nei tessuti: i fotoni, infatti, depositano l'energia in piccoli "pacchetti" per tutto il loro percorso all'interno del tessuto, mentre i protoni depositano la maggior parte dell'energia alla fine del percorso (picco di Bragg) e meno energia lungo il loro cammino. L'uso dei protoni dovrebbe far diminuire l'esposizione dei tessuti sani alle radiazioni e permettere la somministrazione di dosi più elevate.
- Altre particelle cariche: per irradiare i tumori superficiali, come quelli della pelle o quelli poco profondi, è possibile usare i fasci di elettroni, che non sono in grado di penetrare in profondità nei tessuti.

I pazienti possono informarsi sulle diverse forme di radioterapia con i loro medici per decidere se ce n'è una adatta per il loro tumore e se è possibile riceverla, magari partecipando a un esperimento clinico.

1.3.2 Radioterapia interna

Nella radioterapia interna (*brachiterapia*) le radiazioni vengono emesse da una sorgente radioattiva (sostanza radioattiva) che si trova all'interno dell'organismo del paziente. Per curare il tumore sono usate diverse tecniche di brachiterapia:

- la brachiterapia interstiziale usa una sorgente radioattiva all'interno del tessuto tumorale, ad esempio di un tumore alla prostata;
- la brachiterapia endocavitaria usa una sorgente radioattiva collocata in una cavità naturale o artificiale dell'organismo vicina al tumore, ad esempio la cavità toracica;
- la brachiterapia episclerale, invece, è usata per curare il melanoma oculare e usa una sorgente attaccata all'occhio.

Nella brachiterapia, gli isotopi radioattivi sono sigillati in minuscole sferette o "semi", che sono impiantati nel paziente usando dispositivi come le siringhe o i cateteri. Gli isotopi, durante il loro decadimento naturale, rilasciano le radiazioni che danneggiano le cellule tumorali limitrofe.
Se lasciati sul posto, gli isotopi decadono completamente nel giro di alcune settimane o pochi mesi e cessano di emettere radiazioni, pertanto i semi lasciati nell'organismo non sono dannosi (come nel caso della brachiterapia permanente).
Con la brachiterapia è possibile somministrare ad alcuni tipi di tumore dosi maggiori di radiazioni rispetto alla radioterapia esterna, causando meno danni ai tessuti sani.
La brachiterapia può essere somministrata in dose minima o in dose elevata:

- Nella terapia con dose minima, le cellule tumorali ricevono una dose bassa di radiazioni, senza soluzione di continuità per diversi giorni.
- Nella terapia con dose elevate un'apparecchiatura robotica, attaccata agli appositi tubicini di somministrazione inseriti nelle guide, colloca uno o più semi nei pressi del tumore o al suo interno e poi li rimuove alla fine della seduta (la terapia con dose elevata può comprendere una o più sedute).

Un esempio di terapia a dose elevata è il sistema MammoSite® messo a punto per curare le pazienti affette da tumore al seno che si sono sottoposte ad interventi chirurgici conservativi.
I semi per la brachiterapia possono essere impiantati in via temporanea oppure definitiva:

- Durante la brachiterapia permanente i semi vengono impiantati chirurgicamente nell'organismo e lasciati lì anche dopo che l'emissione di radiazioni è terminata. Il materiale rimanente, in cui sono stati sigillati gli isotopi radioattivi, non causa alcun disagio né dolore al paziente, in quanto quella permanente è una forma di brachiterapia a dose minima.
- Nella brachiterapia temporanea sono usati dei cateteri o degli altri dispositivi per somministrare i semi radioattivi: sia i dispositivi sia i semi vengono rimossi alla fine della brachiterapia temporanea, che può essere a dose minima oppure a dose elevata.

I medici possono ricorrere alla brachiterapia come terapia singola oppure in combinazione con una forma di radioterapia esterna, in grado di fornire una dose elevata di radiazioni al tumore risparmiando il tessuto sano limitrofo.

1.3.3 Radioterapia sistemica

Nella radioterapia sistemica, la sostanza radioattiva (iodio radioattivo o sostanza radioattiva collegata a un anticorpo monoclonale) viene somministrata al paziente per via orale o tramite flebo.
Lo iodio radioattivo (131I) è un una sostanza usata di solito per la radioterapia sistemica di alcune forme di tumore alla tiroide: le cellule della tiroide, infatti, sono in grado di assorbire questa sostanza.

Nel caso della radioterapia sistemica per altre forme di tumore, l'anticorpo monoclonale è in grado di dirigere la sostanza radioattiva verso il bersaglio: l'anticorpo, unito alla sostanza radioattiva, entra in circolo individuando e uccidendo le cellule tumorali. A puro titolo di esempio riportiamo:

- Il principio attivo ibritumomab tiuxetano (Zevalin®) è stato approvato dalla Food & Drug Administration per la terapia di alcuni tipi di linfoma non Hodgkin a cellule B: l'anticorpo presente nel farmaco riconosce una proteina che si trova sulla superficie dei linfociti B e si lega ad essa.
- Il principio attivo combinato tositumomab (Bexxar®) è stato approvato per la terapia di alcune forme di linfoma non Hodgkin. In questo programma terapeutico, gli anticorpi non radioattivi del tositumomab vengono somministrati al paziente, seguiti dagli anticorpi del tositumomab legati a un isotopo radioattivo dello iodio (131I). Il tositumomab riconosce la stessa proteina sulla superficie dei linfociti B riconosciuta dall'ibritumomab, e ci si lega. La forma non radioattiva dell'anticorpo contribuisce a impedire che i linfociti B normali siano danneggiati dalle radiazioni dell'isotopo radioattivo.

Sono in corso esperimenti clinici relativi a diversi metodi di radioterapia sistemica per diverse forme di tumore. Alcuni farmaci per la radioterapia sistemica alleviano il dolore provocato dalle metastasi ossee e possono essere usati come radioterapia palliativa. Il farmaco radioattivo samario-153-lexidronam pentasodico (Quadramet®) e il cloruro di stronzio (Metastron®) sono esempi di sostanze radiofarmacologiche usate per la terapia palliativa delle metastasi ossee.

1.4 Tecniche e criteri di radioterapia

1.4.1 Quando deve essere eseguita?

Il paziente al quale è stato diagnosticato un tumore, curabile con la radioterapia con fasci esterni, entra nel reparto di radioterapia e, dopo una prima visita del radioterapista, effettua una seduta di simulazione con un apparecchio radiografico, detto simulatore, o meglio con una più moderna TAC con programma di simulazione virtuale. Per effettuare un trattamento completo occorre un numero elevato di sedute, che vanno dalle 25 fino alle 35, fatte normalmente per 5 gg/sett, per 4 - 7 sett.

Il paziente può ricevere la radioterapia prima, durante o dopo l'intervento chirurgico. Alcuni pazienti dovranno sottoporsi solo alla radioterapia, senza intervento chirurgico né altre terapie; altri, invece, dovranno sottoporsi contemporaneamente alla radioterapia e alla chemioterapia.

Il momento d'inizio della radioterapia dipende dal tipo di tumore da curare e dallo scopo della terapia (terapia curativa o terapia palliativa).

La radioterapia effettuata prima dell'intervento chirurgico è detta radioterapia preoperatoria o neoadiuvante: può servire per diminuire le dimensioni di un tumore prima dell'intervento e quindi il rischio di recidive.

La radioterapia somministrata durante l'intervento è detta radioterapia intraoperatoria (IORT), e può essere esterna (con fotoni o elettroni) oppure interna. Quando le radiazioni sono somministrate durante l'intervento, i tessuti sani circostanti possono essere schermati, evitando così l'esposizione alle radiazioni. La IORT è usata in alcuni casi quando i tessuti normali sono troppo vicini al tumore e quindi è sconsigliabile ricorrere alla radioterapia esterna.

La radioterapia effettuata dopo l'intervento chirurgico è detta radioterapia postoperatoria o adiuvante: particolarmente dopo alcuni interventi complicati (soprattutto nella zona addominale o

pelvica) la radioterapia potrebbe provocare troppi effetti collaterali, quindi si ritiene più sicuro effettuarla prima dell’intervento.
La combinazione di chemioterapia e radioterapia somministrate in contemporanea può essere chiamata radiochemioterapia. Per alcuni tipi di tumore, è in grado di uccidere un maggior numero di cellule tumorali, aumentando così l’efficacia della cura, ma può anche causare più effetti collaterali.
Dopo la terapia antitumorale, i pazienti devono sottoporsi a controlli oncologici regolari per controllare il proprio stato di salute ed escludere eventuali recidive del tumore.

1.4.2 Adeguare le dosi al singolo paziente

Il radioterapista mette a punto il piano curativo del paziente (assegnatogli dall’oncologo) mediante la pianificazione terapeutica, che ha inizio con una simulazione. Durante la simulazione vengono riprese immagini dettagliate dell’interno dell’organismo del paziente, per individuare dove si trova il tumore e dove invece ci sono tessuti sani. Le immagini vengono riprese di solito mediante la TAC (tomografia computerizzata), oppure anche con una risonanza magnetica (MRI), una PET (tomografia a emissione di positroni) od un’ecografia.
Durante la simulazione e le sessioni di radioterapia è fondamentale che il paziente stia sempre nella stessa posizione rispetto all’apparecchiatura che emette le radiazioni o elabora le immagini. È possibile costruire su misura delle impronte, delle maschere, che aiutano a tenere la testa ferma e assicurano che il paziente non cambi posizione tra una sessione e la successiva, o altri dispositivi che aiutino il paziente a rimanere fermo (vedi paragrafo 5.3.2). Per posizionare il paziente con la massima precisione i medici usano dei segni rimovibili sulla cute o delle specie di tatuaggi.
Dopo la simulazione l’oncologo decide qual è la zona esatta da trattare, la dose totale di radiazioni che colpiranno il tumore, la dose massima consentita per i tessuti sani intorno al tumore e gli angoli di incidenza (i percorsi) più sicuri per la somministrazione delle radiazioni.
L’équipe che coadiuva l’oncologo, che comprende l’infermiere e il dosimetrista, usa computer sofisticati per mettere a punto i dettagli del piano terapeutico. Dopo l’approvazione del piano l’oncologo autorizza l’inizio della terapia, durante la quale, almeno per la prima settimana, vengono effettuati diversi controlli per accertarsi che la terapia somministrata sia corrispondente a quella prevista.
La dose di radiazioni per la terapia antitumorale è misurata in gray (Gy): 1 gray equivale alla quantità di radiazione assorbita da 1 kg di tessuto umano; per eliminare i diversi tipi di cellule tumorali sono necessarie dosi diverse di radiazioni.
Le radiazioni sono in grado di danneggiare alcuni tessuti con particolare facilità: ad esempio gli organi riproduttivi (testicoli e ovaie) sono più sensibili alle radiazioni rispetto alle ossa; l’oncologo comunque terrà conto di questo dato al momento di pianificare la terapia.
Se una certa zona dell’organismo è già stata sottoposta alla radioterapia, il paziente probabilmente non potrà sottoporsi una seconda volta alla radioterapia nella stessa zona; l’eventuale controindicazione dipende comunque dalla dose di radiazioni somministrata nel primo ciclo. Se una zona dell’organismo ha già ricevuto la dose massima consentita di radiazioni, è possibile curare un’altra zona a patto che sia sufficientemente distante.
L’area da trattare di solito comprende tutto il tumore e una piccola quantità di tessuto sano limitrofo; occorre trattare il tessuto sano per due motivi:

- i movimenti del paziente, dovuti alla respirazione (gating respiratorio, vedi paragrafo 6.2.2) e al movimento degli organi interni, possono cambiare la posizione del tumore tra una seduta di radioterapia e la successiva;

- è necessario diminuire il rischio di recidiva dovuto alle cellule tumorali che potrebbero essersi diffuse nei tessuti che circondano il tumore (diffusione microscopica).

1.4.3 Perché alcuni tipi di terapia vengono somministrati a piccole dosi ripetute?

I pazienti che si sottopongono a radioterapia esterna di solito devono andare in ospedale o in clinica cinque giorni a settimana per diverse settimane. Ogni giorno i pazienti si sottopongono alla somministrazione di una frazione della dose totale di radiazioni prevista; solo in alcuni casi vengono somministrate due dosi al giorno.

La maggior parte dei tipi di radioterapia esterna viene somministrata in monodose giornaliera per questi motivi:

- per minimizzare i danni ai tessuti sani;
- per aumentare la probabilità che le cellule tumorali siano esposte alle radiazioni nel momento del ciclo cellulare in cui c'è maggior probabilità di danni al DNA.

Negli ultimi decenni, i medici hanno sperimentato altri tipi di frazionamento, tra cui:

- Frazionamento accelerato: la terapia è somministrata in dosi giornaliere o settimanali più elevate per diminuire il numero di settimane di terapia.
- Iperfrazionamento: piccole dosi di radiazioni somministrate diverse volte al giorno.
- Ipofrazionamento: dosi elevate di radiazioni somministrate una volta al giorno o con frequenza minore per diminuire il numero di sedute.

I ricercatori auspicano che le diverse forme di frazionamento della terapia siano o più efficaci del frazionamento classico oppure ugualmente efficaci ma più convenienti.

1.4.4 Il paziente diventa radioattivo?

La radioterapia esterna non fa diventare radioattivi.

Nel corso della brachiterapia breve, quando il materiale radioattivo è all'interno dell'organismo, si è radioattivi, e si smette di esserlo quando il "seme" viene rimosso; i pazienti che si sottopongono a brachiterapia temporanea devono stare in una stanza speciale schermata per impedire la fuoriuscita delle radiazioni.

Durante la brachiterapia permanente il seme rimarrà radioattivo per diversi giorni, settimane o mesi dopo l'impianto; per tutto il periodo il paziente sarà radioattivo. Tuttavia la dose di radiazione che raggiunge la cute normalmente è molto bassa, e può essere individuata da alcuni strumenti, pertanto il contatto tra le madri e i figli piccoli può essere limitato.

Alcuni tipi di radioterapia sistemica possono rendere leggermente radioattivi i fluidi prodotti dal paziente (saliva, urina, sudore): si tratta comunque di un effetto collaterale temporaneo, per questo i pazienti devono limitare il contatto con altre persone, soprattutto con i bambini e le gestanti, per tutto il periodo di radioattività.

Per capire se è opportuno prendere precauzioni, i famigliari e tutti coloro che entrano in contatto col paziente dovrebbero rivolgersi al personale medico. Con il passare del tempo, di solito entro alcuni giorni o alcune settimane, le sostanze radioattive rimaste nell'organismo decadono e gli strumenti non registrano più radioattività nel corpo del paziente.

CAPITOLO 2. INTERAZIONE DELLA RADIAZIONE CON LA MATERIA E IL TESSUTO BIOLOGICO: LA RADIOBIOLOGIA

Finora abbiamo spiegato in quanti e quali modi è possibile irradiare i tessuti umani, ma qual'è l'effetto che queste radiazioni provocano una volta che esse arrivano a contatto con l'organismo umano e quindi i tessuti che lo compongono? Che scopo ha il bombardamento sulla neoplasia?

2.1 Introduzione alla Radiobiologia

Le interazioni dovute ai fotoni sono per natura stocastiche: diversamente dagli elettroni, attraversando la materia, possono subire sia molte interazioni sia non subirne alcuna. In questo capitolo saranno descritti i principali processi d'interazione cui i fotoni danno luogo, e la probabilità con cui essi avvengono durante il loro passaggio attraverso la materia.
In ogni interazione si creano particelle secondarie ionizzanti che possono essere particelle cariche (di solito elettroni) o nuovi fotoni. Le particelle cariche depositano la loro energia nelle immediate vicinanze del punto d'interazione contribuendo così al deposito locale di energia, mentre i fotoni secondari possono percorrere una certa distanza prima di interagire con i tessuti circostanti. È proprio il trasferimento di energia a particelle cariche ad avere un particolare significato in dosimetria: per questo motivo dovranno essere introdotti dei parametri che quantifichino tutti questi processi.
I fotoni secondari sono importanti perché contribuiscono sia alla fluenza dei fotoni all'interno e nell'intorno di un corpo irradiato, sia alla dose di radiazioni quando interagiscono e producono elettroni secondari. L'importanza relativa dei fotoni secondari dipende dalle energie dei fotoni primari.
In questa sezione illustreremo i principali processi d'interazione dei fotoni con la materia.

2.2 Interazione dei fotoni con la materia

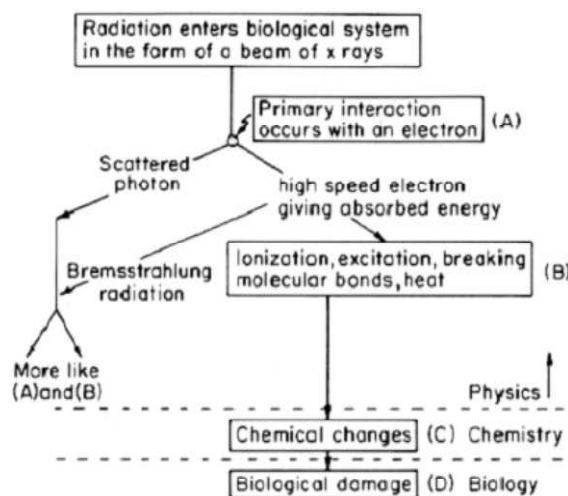



Figura 3. Reazioni dell'interazione materia-fotoni

2.2.1 Effetto fotoelettrico

In questo processo un fotone interagisce con un elettrone atomico e da esso viene completamente assorbito: l'elettrone viene così espulso con un'energia cinetica T dalla "shell" atomica su cui si trovava. Il valore di T sarà quindi dato dalla differenza tra l'energia del fotone incidente $h\nu$ e l'energia di legame dell'elettrone atomico. Questo processo non può avvenire con un elettrone libero, poiché è necessaria la presenza di un atomo per conservare l'impulso.

Particolare rilevanza assume, nei tessuti leggeri, l'effetto *Auger*, che si verifica quando l'elettrone espulso per effetto fotoelettrico viene sostituito da un altro elettrone di livello energetico superiore e, nell'assestarsi per ritornare alla sua struttura energetica fondamentale, espelle un elettrone.

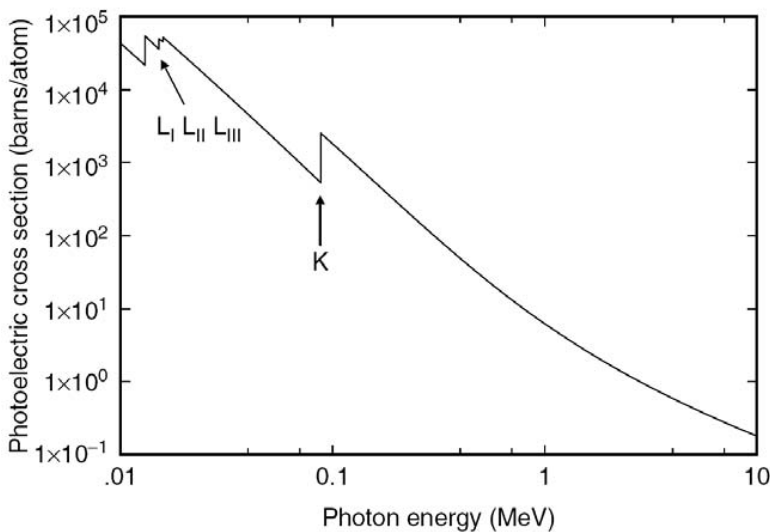



Figura 4. Mostra la sezione d'urto per l'effetto fotoelettrico in funzione dell'energia del fotone nel caso del piombo (Pb); sono inoltre indicati gli "absorption edges" L_I, L_{II}, L_{III} e K

La sezione d'urto per l'effetto fotoelettrico σ_{pe} aumenta fortemente al diminuire dell'energia del fotone incidente. Nella Figura 4 si possono osservare le curve che mostrano la sezione d'urto che aumenta al diminuire dell'energia del fotone incidente per l'effetto fotoelettrico, le quali presentano una serie di discontinuità in corrispondenza dell'energia di legame degli elettroni nelle *shell* atomiche. Al di sotto dell'energia delineata da queste discontinuità, chiamate "*absorption edges*", il fotone incidente non ha energia sufficiente per liberare l'elettrone atomico per quel guscio. Se ha un'energia appena superiore all'absorption edge, il fotone può estrarre un elettrone e la sezione d'urto cresce bruscamente poiché aumenta il numero di elettroni che possono prendere parte al processo. L'absorption edge è molto pronunciato per la shell K per materiali ad alto numero atomico: infatti la sezione d'urto per l'effetto fotoelettrico dipende fortemente dal numero atomico.

$$\sigma_{\mathrm{pe}} \cong k \cdot \left(Z^4/(h\nu)^3\right) . \qquad (2\text{-}1)$$

Questo fatto indica come l'effetto fotoelettrico sia il processo predominante a basse energie nei materiali ad alto numero atomico, e spiega come mai le ossa offrano una così alta attenuazione del fascio nelle radiografie.

2.2.2 Interazione Compton - Scattering incoerente

Nei processi di scattering il fotone cambia la direzione del suo moto: se questo avviene senza variazione di energia il processo si definisce coerente, in caso di perdita di energia si parla di scattering incoerente. Durante il processo il fotone trasferisce parte della sua energia a un elettrone atomico, il quale viene da esso espulso (Figura 5).

Il fotone incidente con energia $h\nu$ viene diffuso attraverso un angolo θ (l'angolo di scattering). L'energia $h\nu'$ del fotone diffuso si può ricavare dall'equazione:

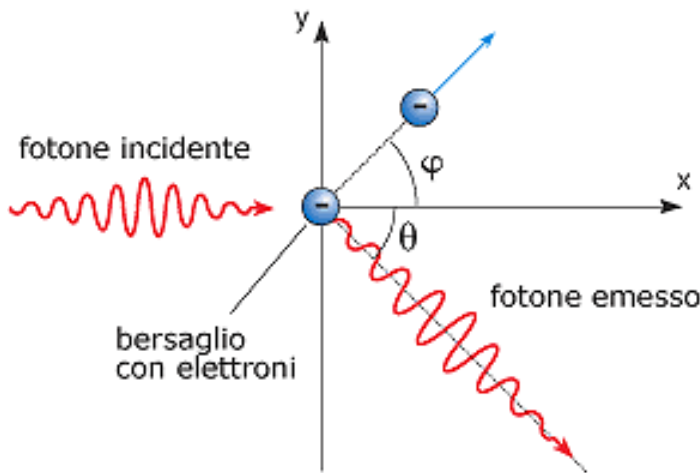



Figura 5. Scattering Compton

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1+\frac{h\nu}{m_o \cdot c^2}(1-\cos\theta)} \quad , \qquad (2\text{-}2)$$

dove m_o rappresenta la massa a riposo dell'elettrone.

L'equazione mostra come il fotone non perda energia se diffuso in avanti (θ = 0), mentre per uno scattering di angolo di 180° (scattering all'indietro) il fotone perde la maggior parte della sua energia.

La dipendenza della sezione d'urto Compton da Z e dall'energia $h\nu$ del fotone incidente vale:

$$\sigma_{\text{Ph}} \cong k \cdot (Z/h\nu) \; . \qquad (2\text{-}3)$$

2.2.3 Produzione di coppie

La produzione di coppie è il processo per cui, alla presenza del campo elettrico del nucleo di un atomo, un fotone può venire da esso completamente assorbito e al suo posto crearsi una coppia elettrone-positrone.

Affinché questo processo abbia luogo è necessario che sia verificata la condizione per cui l'energia del fotone incidente $h\nu > 2m_oc^2$ = 1.022 MeV (m_o è la massa a riposo dell'elettrone): questa non è altro che l'energia di soglia della reazione. La presenza di un nucleo è necessaria per la conservazione dell'impulso e anche in questo caso l'energia a esso ceduta durante il processo è trascurabile. L'energia della coppia elettrone - positrone sarà quindi:

$$T^+ + T^- = h\nu - 2m_oc^2 \; . \qquad (2\text{-}4)$$

La sezione d'urto d'interazione per la produzione di coppie cresce rapidamente con l'aumentare dell'energia e, molto al di sopra della soglia, varia approssimativamente con il quadrato della carica Z del nucleo e con il logaritmo dell'energia del fotone:

$$\sigma_{Pair} \cong k\, \mathrm{Z}^2 \ln(h\nu + k) \; , \qquad (2\text{-}5)$$

ove k rappresenta una costante.

2.2.4 Sezione d'urto totale

In definitiva si può dire, sommando tutti gli effetti presi in considerazione, che quello dominante a basse energie è l'assorbimento fotoelettrico (per esempio sotto i 50 keV per il carbonio [Z = 6], mentre per il piombo [Z = 82] si arriva fino a 800 keV).

Con l'aumentare dell'energia il processo che via via acquista importanza è lo scattering Compton, che rimane costante su un largo intervallo, fino a quando non ci si dirige verso le alte energie (questo range è 100 keV - 20 MeV per il carbonio, e 800 keV - 5 MeV per il piombo): sopra queste energie il contributo maggiore è dato dalla produzione di coppie.

2.3 Coefficienti e attenuazione del fascio

I fotoni che incidono su di un mezzo possono interagire con esso producendo elettroni secondari o fotoni diffusi, oppure possono attraversarlo completamente senza interagire.

Il numero di fotoni che attraversano indisturbati un mezzo di spessore t, può essere derivato come segue: identificando con $d\Phi$ il numero di fotoni mono-energetici che interagiscono nel tratto di materiale dx alla profondità x, si ha che questo numero deve essere proporzionale allo spessore attraversato e al numero di fotoni $\Phi(x)$ presenti alla profondità x:

$$d\Phi = - \mu \cdot dx \cdot \Phi(x) \ . \qquad (2\text{-}6)$$

Il coefficiente di attenuazione lineare μ è una proprietà intrinseca del materiale e dipende dall'energia dei fotoni, mentre il segno meno rappresenta il fatto che i fotoni sono rimossi dal fascio originario. Integrando questa equazione differenziale tra $x = 0$ e $x = t$, si ottiene in numero $\Phi(t)$ di fotoni primari trasmessi attraverso lo spessore:

$$\Phi(t) = \Phi_0 \cdot e^{-\mu \cdot t} \ , \qquad (2\text{-}7)$$

con $\Phi_0 = \Phi(0)$, che rappresenta il numero di fotoni incidenti.

Il coefficiente di attenuazione lineare μ rappresenta la probabilità d'interazione per unità di percorso, ed è legato alla sezione d'urto totale σ_{TOT} attraverso la relazione: $\mu = N\sigma_{TOT}$, dove N rappresenta il numero di bersagli (cioè degli atomi) per unità di volume. N sarà quindi dato dal prodotto $N = \rho \, N_{Av}/A$, dove N_{Av} è il numero di Avogadro (N_{Av} = 6.022 x 10^{23} atomi/mol), A è il numero di massa dell'elemento bersaglio, e ρ la sua densità.

Si può poi ottenere il coefficiente di attenuazione massico dividendo il coefficiente di attenuazione lineare per la densità del mezzo, μ/ρ, facendo così sparire la dipendenza dal materiale. Questo coefficiente può essere calcolato per composti e miscele come per esempio l'acqua, come somma pesata dei coefficienti di attenuazione massica di ciascuno dei componenti:

$$\frac{\mu}{\rho} = \sum_i w_i \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_i \ , \qquad (2\text{-}8)$$

Con w_i che rappresenta il peso dell'elemento i-esimo nel composto.

2.4 Coefficienti di assorbimento di energia

Spesso si ha interesse a valutare quanta energia viene depositata nella materia durante l'interazione con il fascio di fotoni. In tutti e tre i principali processi di interazione dei fotoni con la materia, essi cedono energia a elettroni che a loro volta depositeranno energia nel mezzo attraverso i processi di

ionizzazione e *bremsstrahlung*. Essi però hanno un range limitato, quindi rilasciano l'energia ricevuta solo localmente: solo nel caso dell'effetto Compton, il fotone diffuso deposita la propria energia lontano dal punto d'interazione. I coefficienti di assorbimento di energia, μ_{en} , sono definiti attraverso i corrispondenti coefficienti di attenuazione massici moltiplicati per la frazione di energia ceduta agli elettroni e quindi dissipata localmente. Si avrà quindi:

$$\frac{\mu_{en}}{\boldsymbol{\rho}} = \frac{\mu}{\boldsymbol{\rho}} \cdot \frac{\langle \boldsymbol{T} \rangle}{h\nu} \ , \tag{2-9}$$

con T che rappresenta l'energia media impartita agli elettroni secondari. Considerando poi i vari contributi a seconda del tipo d'interazione, si sostituisce il secondo membro di questa equazione con:

$$\frac{\mu_{en}}{\rho} = \sum_i f_i \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_i \ . \tag{2-10}$$

I fattori f_i danno il peso del contributo di ciascun processo (effetto fotoelettrico, effetto Compton e produzione di coppie) nel computo finale del coefficiente.

2.5 La Radiobiologia

Gli effetti biologici prodotti dalle radiazioni ionizzanti conseguono all'assorbimento dell'energia radiante negli organismi viventi: questa cessione di energia si verifica essenzialmente attraverso il fenomeno della ionizzazione (un elettrone viene espulso dalla struttura atomica o molecolare del mezzo attraversato dalle radiazioni), e ne segue la formazione di una coppia di ioni.
Se quello negativo è l'elettrone libero, mentre quello positivo è l'atomo privo di elettrone, si parla di ionizzazione diretta; invece quando la radiazione cede all'atomo energia sufficiente soltanto per passare dallo stato fondamentale ad un livello energetico superiore (non tale da strappare un elettrone), si tratta di eccitazione dell'atomo. In seguito a tale processo l'atomo tende poi a tornare allo stato fondamentale, e la differenza di energia tra il livello fondamentale e quello di eccitazione viene riemessa.
La radiobiologia è quella branca della scienza che si occupa dell'azione delle particelle ionizzanti sui tessuti biologici e quindi sugli esseri viventi, a partire dalla più piccola unità qual è la cellula.
L'approccio fisico per l'ottimizzazione della radioterapia richiede sempre più attenzione a quali siano gli effetti biologici che le radiazioni inducono sulle cellule. L'obiettivo è la *selettività*: massimizzare gli effetti sui tumori, senza incorrere in gravi danni ai tessuti sani. Questo obiettivo è in gran parte raggiunto nel caso della tomoterapia, soprattutto grazie alla particolare attenzione che si pone alle distribuzioni di dose; ma gli effetti biologici non dipendono solo dalla sua distribuzione spaziale, ma anche dalla sua distribuzione temporale (frazionamento). In questa sezione saranno analizzati i principali parametri di cui bisogna tenere conto per migliorare sempre più le tecniche radioterapiche che si hanno a disposizione.

2.5.1 Dosimetria delle radiazioni

Vediamo ora come è possibile quantificare la deposizione di energia nei tessuti viventi. L'obiettivo primario della radioterapia è infatti quello di irradiare con una dose elevata la regione neoplastica,

senza danneggiare irreparabilmente i tessuti sani adiacenti. La dose D, misurata in Gray, rappresenta la quantità, o rateo, di radiazione assorbita: è l'energia media dE ceduta dalle radiazioni ionizzanti in un elemento volumetrico di massa dm.

$$D = \frac{dE}{dm}\,, \tag{2-11}$$

$$1\ \text{Gy} = \frac{1\,J}{1\,kg}\,. \tag{2-12}$$

Quando un fascio incide su un paziente la dose assorbita varia con la profondità, e dipende dal tipo di radiazione (e^-, raggi x, raggi γ), dalla sua energia e dal mezzo attraversato. Tuttavia gli effetti biologici (vedi paragrafo 2.5.4) dipendono anche da un altro parametro: il LET.

2.5.2 Classificazione delle radiazioni

La quantità che si usa per distinguere gli effetti dovuti a radiazioni di diverso tipo, per definire quindi la *qualità* della radiazione ionizzante, è il LET (*Linear Energy Transfer*). Diversamente dal potere frenante che focalizza la sua attenzione sulla perdita di energia della radiazione che attraversa una mezzo, il LET rappresenta l'energia infinitesima dE ceduta al mezzo dalle radiazione nel tratto di materia dl, mediante collisioni che comportano trasferimenti di energia inferiori a un certo valore Δ. Si può quindi scrivere:

$$\text{LET} = \left(\frac{dE}{dl}\right)_{\Delta}\,. \tag{2-13}$$

Le unità di misura tipiche sono in keV/μm.
Di seguito alcuni valori di LET per le radiazioni comunemente utilizzate:

- ^{60}Co: 0.3 keV/μm;
- raggi X da 250 kV: 2 keV/ μm;
- raggi X da 3 MeV: 0.3 keV/μm;
- elettroni da 1 MeV: 0.25 keV/μm.

I valori di LET per altri e meno utilizzati di tipi di radiazione sono:

- neutroni da 14 MeV: 12 keV/μm;
- particelle cariche pesanti: 100–200 keV/μm;
- elettroni da 1 keV: 12.3 keV/μm;
- elettroni da 10 keV: 2.3 keV/μm.

La sostanziale differenza tra le tracce lasciate da radiazioni ad alto e basso LET è illustrata in Figura 6. Una dose assorbita pari a un 1 Gy corrisponde a circa 1000 tracce di elettroni per irraggiamento da raggi X, ma solo a 4 tracce per particelle α (in un volume pari a quello del nucleo cellulare). Questo dimostra quanta più energia è trasferita per unità di percorso lungo le tracce di particelle α ad alto LET, comparata con quella trasferita da elettroni a basso LET.

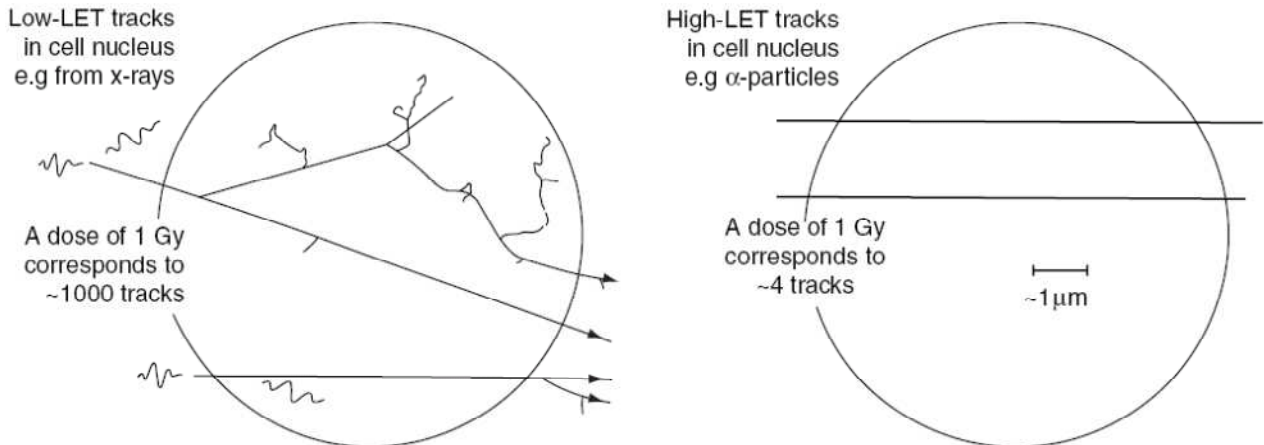



Figura 6. Struttura delle tracce per radiazione a basso LET (fig. a sx) e per particelle a (fig. a dx). Il cerchio raffigura la dimensione del nucleo atomico di una tipica cellula di mammifero: la natura tortuosa delle tracce degli elettroni secondari per particelle a basso LET è in chiaro contrasto con quella delle particelle ad alto LET, di cui circa solo 4 sono sufficienti a depositare 1 Gy di dose in questo piccolo volume

2.5.3 Ciclo e morte cellulare

Il ciclo di proliferazione della cellula è definito da due fasi ben distinte:

- Mitosi (M), ove ha luogo la divisione cellulare.
- Sintesi del DNA (S).

La fase di sintesi del DNA è preceduta da una fase, detta G1, e seguita da un'altra, detta G2.

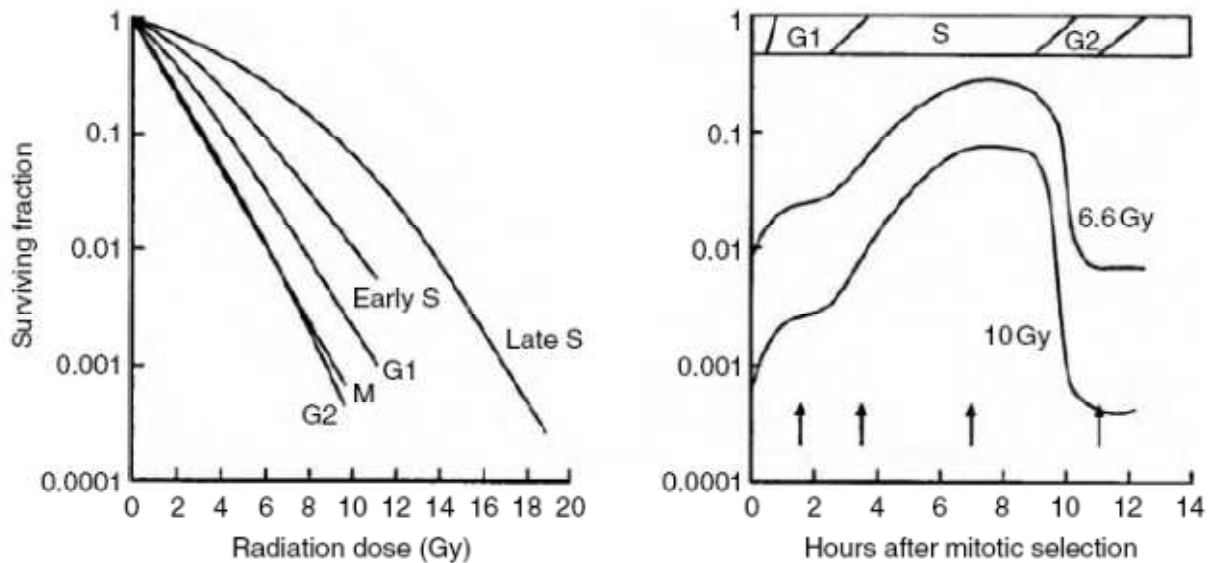



Figura 7. La variazione della radiosensibilità nelle fasi della vita cellulare; la frazione di cellule che sopravvivono varia di un fattore circa 100 da una fase all'altra

Quello che è apparso negli studi che sono stati effettuati è che le cellule nella fase S, in particolare nell'ultima parte di questa fase, hanno una maggiore capacità di resistere alla radiazione, mentre nella fase G2 e durante la mitosi hanno mostrato una maggiore sensibilità a essa. La sensibilità nella fase G2 può essere spiegata dal fatto che in questa fase le cellule hanno a disposizione un tempo minore per provvedere alla riparazione del danno subìto prima di dividersi.

Il ciclo riproduttivo di una cellula maligna è più corto rispetto a quello di una normale cellula, anche se per quest'ultima diventa molto più rapido allorché venga danneggiata.

L'effetto di una variazione della sensibilità durante il ciclo cellulare comporta la creazione di un certo tipo di "*sincronia*" tra le cellule che sopravvivono all'irradiazione. Subito dopo la dose di radiazione, tutte le cellule saranno precisamente allo stesso punto del ciclo cellulare in cui si trovavano prima dell'irraggiamento: alcune avranno perso la capacità riproduttiva, mentre la maggior parte delle "sopravvissute" si troverà nella fase S. Questo fatto ha un'importantissima implicazione nella pratica radioterapica: se viene dato modo alle cellule sopravvissute alle prime irradiazioni, attraverso la somministrazione di più dosi di radiazione a intervalli ravvicinati nel tempo (frazionamento), di uscire dalla fase in cui sono più radio-resistenti per entrare in quella in cui sono più radio-sensibili, si ha come conseguenza la possibilità di ottenere un effetto lesivo migliore per le cellule maligne (processo biologico detto riassortimento).

2.5.4 Effetto biologico delle radiazioni

Quando una radiazione ionizzante o indirettamente ionizzante interagisce con le molecole di un tessuto organico, essa perde energia attraverso interazioni di tipo elettrico con gli elettroni degli atomi. Quando un elettrone viene strappato a un atomo lo ionizza, e a causa della energia cinetica acquistata, lungo il suo percorso interagisce e ionizza altri atomi del tessuto. Questi ioni, estremamente instabili, si combinano con gli altri atomi e molecole del tessuto dando luogo a una vera e propria reazione a catena. Si vengono così a creare nuove molecole differenti da quelle originarie di cui è composto il tessuto, e vengono messi in moto dei *radicali liberi* che possono interagire tra loro o con altre molecole e indurre, attraverso vari processi, dei cambiamenti biologicamente significativi nelle stesse molecole: questi cambiamenti potranno essere la causa di loro malfunzionamenti, che si manifestano nel giro di pochi millesimi di secondo successivi all'irraggiamento, e possono uccidere le cellule o alterarle al punto di generare l'insorgenza di tumori o mutazioni genetiche, a seconda che le cellule colpite siano somatiche o germinali.
Sintetizzando, vi sono due meccanismi fondamentali mediante i quali la radiazione può danneggiare le cellule: effetto *diretto* ed effetto *indiretto* (conseguenza della radiolisi dell'acqua che genera diverse reazioni ossido-riduttive).
Nell'effetto diretto (dominante nei processi ad alto LET) la radiazione interagisce direttamente con gli atomi: questi possono essere eccitati o ionizzati attraverso interazioni "colombiane", che portano a una catena di reazioni chimiche e fisiche che producono il danno biologico, il quale spesso consiste nella rottura delle molecole stesse. Nel secondo caso, invece, la radiazione, sempre a causa di ionizzazione, può produrre nuovi elementi chimici come il radicale H_2O^+ e il radicale OH^-, che interagiscono chimicamente con la cellula dando luogo a nuove alterazioni: questi radicali liberi sono molecole molto reattive perché hanno libero un elettrone di valenza.
Un esempio di effetto indiretto è l'*effetto ossigeno*, dovuto all'incremento della concentrazione di ossigeno disciolto: esso è dimostrabile sperimentalmente in vari modi, ed ha importanti riflessi sulla pratica radioterapica. Si sono constatati infatti aumenti nella radiosensibilità dei tumori tenendo il paziente in una camera iperbarica satura di ossigeno, oppure un'estrema radioresistenza di focolai scarsamente irrorati.

Si possono così riassumere in una tabella gli effetti delle radiazioni nell'arco di tempo:

FASE	TEMPO	EFFETTO
FISICA	10^{-13} s	Ionizzazione o eccitazione
FISICO-CHIMICA	10^{-9}/ 10^{-6} s	Formazione di radicali liberi
BIOCHIMICA	Frazioni di s, settimane	Inattivazione di enzimi e organuli cellulari
BIOLOGICA	Giorni, mesi, anni	Inattivazione o morte cellulare
CLINICA	Giorni, mesi, anni	Manifestazione clinica a carico dell'organismo

Il danno inferto dalla radiazione alla cellula dipende però dalla molecola sulla quale la radiazione ha agito: per esempio, se la molecola fa parte di un mitocondrio, essendo presenti nella cellula moltissimi di questi organuli, il malfunzionamento di uno di essi non pregiudica il funzionamento dell'intero sistema cellulare. Se invece la radiazione distrugge direttamente o indirettamente una molecola di DNA in un cromosoma (che porta con sé l'informazione genetica della cellula), il risultato è una mutazione.

2.5.5 Curve di sopravvivenza cellulare

La curva di sopravvivenza cellulare rappresenta la relazione tra la frazione di cellule che sopravvivono (cioè la frazione di cellule che mantengono la capacità riproduttiva, o cellule *clonogeniche*) e la dose assorbita. Questa relazione viene di solito rappresentata in grafici (vedi Figura 8) in cui la frazione di cellule sopravvissute appare sull'asse delle ordinate in scala logaritmica, mentre la dose è in scala lineare sulle ascisse.

Il tipo di radiazione influenza la forma di queste curve: radiazioni ad alto LET mostrano curve di sopravvivenza che sono delle rette, mentre per radiazioni a basso LET le curve mostrano una dipendenza quadratica della dose per poi tendere a un regime lineare per alte dosi.

Il modello che ora è più utilizzato per questa descrizione è il lineare-quadratico (LQ), che assume la presenza di due contributi separati dovuti alla dose nella sterilizzazione delle cellule tumorali:

$$S(D) = e^{-\alpha D-\beta D^2} \quad , \qquad (2\text{-}14)$$

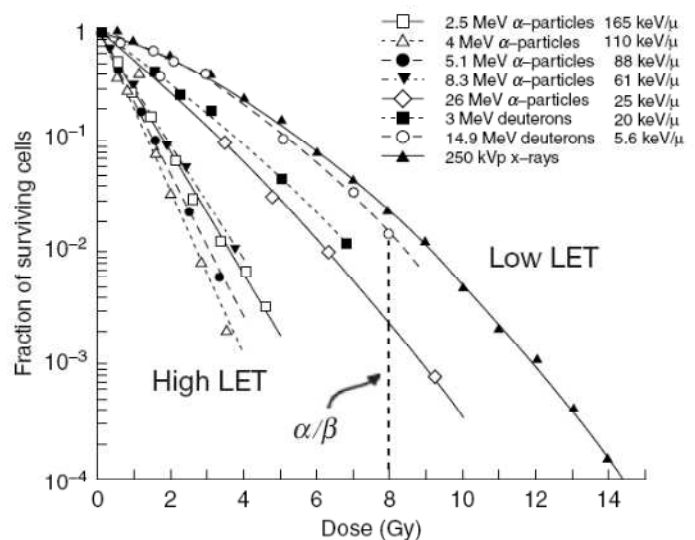



Figura 8. Tipiche curve di sopravvivenza cellulare per radiazioni con vari valori di LET

ove $S(D)$ è la frazione di cellule che sopravvivono a una dose (uniforme) D di radiazione, α è una costante che descrive la pendenza iniziale della curva di sopravvivenza (contributo lineare), β è una costante (piccola) che descrive il grado di curvatura (contributo quadratico dato dalla dose).

2.5.6 Curve di risposta di dose

Se si traccia un grafico in cui si rappresentano gli effetti biologici osservati (tumori indotti o risposta dei tessuti) in funzione della dose di radiazione somministrata, si ottiene un *curva di risposta di dose* (Figura 9).

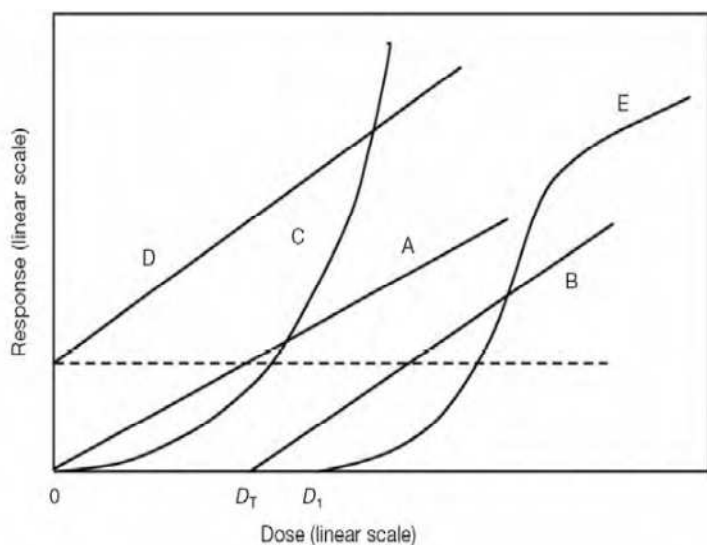



Figura 9. Tipiche curve di risposta per induzioni di cancro (curve A,B,C,D) e per risposta dei tessuti (E). Le curve A, C, D non presentano una dose-soglia, mentre B ed E presentano una dose soglia rispettivamente pari a DT a D1.

In generale si può dire che gli effetti osservati aumentano proporzionalmente con la dose: la risposta dei tessuti può essere con o senza una *dose di soglia* sotto cui non vengono osservati effetti.

Bisogna aggiungere che gli effetti delle radiazioni ionizzanti sui vari tessuti del corpo variano considerevolmente, sia in termini di dose necessaria per produrre un danno sensibile, sia in termini di tempo necessario per il concretizzarsi di questo danno. In generale si può fare una marcata distinzione tra tessuti che mostrano una risposta veloce (poche settimane) alla radiazione, come pelle, mucosa orale e intestino, e altri che invece ne hanno una piuttosto lenta (mesi o anni) dall'esposizione, come polmoni, reni e midollo spinale.

2.5.7 Tolleranza dei tessuti sani e controllo locale del tumore

Un concetto di base della pratica radioterapica è quello di irradiare i tessuti malati fino a che questo non comporti il superamento dei limite di tolleranza per i tessuti sani. Questo, come appare logico, viene fatto perché più grande è la dose di radiazione somministrata, più grande sarà probabilità di controllare il tumore.

Ma alcuni tipi di patologie radio-indotte sono così serie da dover essere assolutamente evitate, e il rischio legato all'insorgenza di queste patologie aumenta con la dose rilasciata. Quello che si fa è quindi decidere il massimo livello di complicazioni (si trova quindi un compromesso) che può essere accettato, cosicché gli organi sani vengano irradiati fino a questo limite: a sua volta questo limite fissa il livello di controllo che può essere raggiunto irradiando la zona neoplastica con questa massima dose.

La probabilità di un controllo locale del tumore TCP (*Tumor Control Probability*) per mezzo della radioterapia aumenta con la dose secondo una relazione sigmoidea. Anche la probabilità di danni ai tessuti sani NTCP (*Normal Tissue Complication Probability*) aumenta con la dose secondo una relazione analoga. Entrambe queste relazioni sono graficate in Figura 10.

La scelta ottimale per l'erogazione di dose al paziente nel trattamento di un certo tipo di tumore risiede quindi nella capacità di massimizzare la TCP e simultaneamente minimizzare la NTCP.

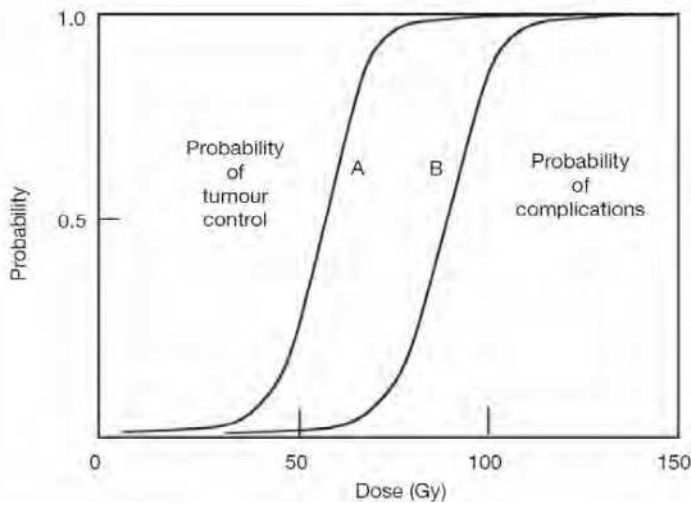



Figura 10. La curva A rappresenta il TCP, la curva B la probabilità di complicazioni NTCP

Tipicamente per un buon trattamento la TCP ≥ 0.5 e NTCP ≤ 0.05 : maggiore sarà la distanza tra la curva B (NTCP) alla destra della curva A (TCP), più sarà facile raggiungere gli obiettivi radioterapeutici, e minori saranno le complicazioni causate dal trattamento. Naturalmente la situazione mostrata in Figura 10 è una situazione ideale poiché nella realtà delle cose la curva TCP ha una forma più irregolare, data l'eterogeneità della composizione del tessuto tumorale.

Tutto questo procedimento di massimizzazione di dose al tumore e minimizzazione ai tessuti circostanti viene ottenuto al giorno d'oggi attraverso sofisticati software 3D di pianificazione del trattamento (*forward* o *inverse planning*) e non meno elaborate tecniche di erogazione della dose (*conformazionali* o *ad intensità modulata*). Questi concetti saranno sviluppati più approfonditamente nei capitoli seguenti.

CAPITOLO 3. LA TOMOTERAPIA

3.1 Introduzione alla tomoterapia

Le armi a disposizione per il trattamento dei tumori solidi sono principalmente tre: la chirurgia, la terapia farmacologica e la radioterapia.

Il trattamento del paziente neoplastico (affetto da tumore), al giorno d'oggi, è complesso e richiede una stretta integrazione delle terapie oncologiche, chirurgiche, radioterapiche e chemioterapiche al fine di conseguire i migliori risultati con il minimo danno e il massimo risparmio degli organi sani.

Mentre la chirurgia oncologica ha concentrato i suoi interessi verso la conservazione d'organo e la "ridotta demolitività" dello stesso, la terapia farmacologica offre un ventaglio di proposte terapeutiche sempre più sofisticate e mirate: di recente introduzione l'uso "routinario" di molte terapie a bersaglio molecolare denominate dal termine "*Target Therapy*", che si affiancano ai già efficaci chemioterapici.

La radioterapia oncologica supporta protocolli di cura non invasivi in base ai quali la radiazione viene indirizzata selettivamente sul target tumorale per ottenere il controllo locale della malattia con livelli di tossicità tollerabili, aumentando così la durata e la qualità di vita del paziente. I principali temi di ricerca del settore sono pertanto focalizzati sull'obiettivo principale: la massima conformazione spaziale della dose al target.

Il ruolo che la radioterapia svolge nella cura dei tumori o in alcune manifestazioni della malattia tumorale, come il dolore, coinvolge approssimativamente il 60% di tutti i pazienti ammalati di cancro. La radioterapia può essere usata in alcune forme tumorali o in alcuni stadi di esse come terapia esclusiva, cui può conseguire la guarigione, oppure può integrarsi con chirurgia e chemioterapia per conseguire lo stesso risultato. In caso di dolore, soprattutto se dovuto alla presenza del tumore diffuso allo scheletro, la radioterapia può essere ritenuta l' "analgesico più efficace" e dare un notevole contributo al miglioramento della qualità di vita del paziente.

Oggi la radioterapia con i Raggi X ad alta energia, con l'ausilio delle più recenti tecnologie informatiche e delle sempre più dettagliate informazioni predittive biologiche di ogni tumore in ogni paziente, può eseguire trattamenti:

- in modo conformazionale: distribuzione della dose conforme al volume tridimensionale da irradiare;
- con tecnica stereotassica: irradiazione di un piccolo volume cerebrale attraverso archi multipli;
- in modalità intraoperatoria: dopo la rimozione del tumore da parte del chirurgo, il distretto tumorale viene irradiato direttamente sul letto operatorio.

Un'altra novità terapeutica che si sta affermando in questi ultimi anni nella cura dei tumori è l'apparecchiatura per tomoterapia.

La tomoterapia rappresenta un'importante evoluzione concettuale nelle modalità di erogazione della terapia radiante, in quanto nella stessa apparecchiatura sono integrati un acceleratore lineare (LINAC) ed una TAC; in questo modo possono venir verificati nel corso di ogni seduta di radioterapia sia il volume sia la posizione della lesione da trattare, consentendo così di adattare "*in real time*" il trattamento alle caratteristiche attuali del tumore.

"Vedere la neoplasia in tre dimensioni dando allo specialista la possibilità di irradiarla con maggiore precisione e con una maggiore quantità di raggi rispetto alle tecniche radioterapiche

tradizionali, consentendo di trattare i casi di recidiva con minori problemi" : è questo uno dei problemi che la tecnica di tomoterapia si è prefissata di risolvere.
In tale contesto la Tomoterapia Elicoidale (T.E.) si colloca tra le più sofisticate metodiche radianti fondendo in un sistema compatto, autoschermato e strutturalmente analogo ad una tomografia a spirale, le tecniche di irradiazione più avanzate: la modulazione di intensità del fascio (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) e la gestione del trattamento guidato dalle immagini (Image Guided Radiation Therapy, IGRT).
Dal punto di vista tecnologico si è passati dalla radioterapia 2D, in cui il volume di trattamento era definito solo in funzione della sua posizione anatomica rispetto ai reperi ossei radiografici, ad una radioterapia 3D conformazionale, che definisce il volume morfologico da irradiare grazie ad una ricostruzione in tre dimensioni dei volumi di radioterapia.
Il passaggio recente, in termini di tecnologia radioterapica, è verso la radioterapia ad intensità modulata IMRT, e verso la radioterapia guidata dalle immagini IGRT (vedi T. E.).
La prima metodica permette, grazie a dei software complessi, di definire a priori i limiti di dose per gli organi sani circostanti e, grazie a meccanismi tecnologici delle apparecchiature di radioterapia, di cedere la dose terapeutica sul tumore in modo da risparmiare al meglio gli OAR (organi a rischio).
La IGRT è invece consentita dalla presenza di immagini di alta definizione durante il trattamento e in posizione di terapia: questa metodica si ottiene grazie a moderne apparecchiature di radioterapia che hanno incorporati dei sistemi tecnologici per la visualizzazione delle immagini.
La geometria di irradiazione elicoidale garantisce distribuzioni di dose notevolmente conformate ed omogenee nel target, con rapida caduta all'esterno e conseguente risparmio degli organi sani limitrofi, con vantaggi considerevoli soprattutto nei trattamenti integrati con chemioterapici. La tecnologia IGRT integrata consente inoltre di adattare quotidianamente il trattamento ai fisiologici movimenti d'organo massimizzandone la precisione.
Queste caratteristiche rendono la Tomoterapia Elicoidale una tecnica di elezione per neoplasie critiche e/o in sedi anatomiche sfavorevoli come:

- tumori cerebrali e/o metastasi cerebrali multiple: per la possibilità di irradiare con dose profilattica l'intero parenchima encefalico con concomitante sovra-dosaggio delle lesioni;
- tumori della base cranica e del capo-collo: per la vicinanza di organi critici quali nervi ottici, chiasma ottico, tronco encefalico, parotidi, midollo spinale;
- irradiazione dell'asse cranio-spinale: evitando le problematiche dosimetriche delle giunzioni di campi radianti necessarie con l'acceleratore lineare;
- tumori polmonari: per i quali la letteratura ha ampiamente dimostrato che il trattamento radioterapico ipofrazionato amministrato con tecnica IGRT rappresenta una scelta terapeutica valida e sicura nei pazienti inoperabili e/o metastatici;
- tumore prostatico: per consentire un opportuno dosaggio, necessario soprattutto nei pazienti "ad alto rischio", massimizzando la probabilità del controllo locale e correggendo quotidianamente il trattamento in base allo stato di riempimento di retto e vescica;
- casi che richiedono re-irradiazione per malattia recidivante o secondo tumore in una regione precedentemente irradiata i cui organi sani hanno quindi già subito la tossicità del trattamento.

In conclusione se la Tomoterapia Elicoidale rappresenta da un lato una nuova opzione terapica da sfruttare in casi difficilmente gestibili con un "semplice" acceleratore lineare, essa fornisce al

contempo un’alternativa di qualità per il trattamento radioterapico in generale, con livelli di tossicità considerevolmente ridotti.
Tali caratteristiche la pongono in una posizione di assoluta avanguardia in campo oncologico, rendendone auspicabile una più capillare ed omogenea diffusione sul territorio mondiale e nazionale.

3.2 Storia della tomoterapia

Sviluppata agli inizi degli anni novanta dal fisico americano Thomas Rockwell Mackie presso l’Università di Madison (Wisconsin, USA), la tomoterapia è rapidamente evoluta fino a diventare oggi una sofisticata unità di trattamento installata ed in uso clinico nei principali centri di radioterapia.
Nel 1990 alcuni ricercatori della Madison University svilupparono il concetto di Tomoterapia Elicoidale mentre stavano studiando nuovi metodi per effettuare una radioterapia con modulazione d’intensità del fascio (IMRT).
Nel 1992 venne preparato il software per il calcolo della distribuzione di dose, che portò allo sviluppo del sistema “Pinnacle” e, di li a breve, al primo brevetto.
Dopo la pubblicazione durante l’anno successivo di molti articoli sulla T. E. , nel 1994 venne ufficialmente istituito un gruppo di ricerca per lo sviluppo della Tomoterapia Elicoidale presso l’Università di Madison.
Due anni dopo il software del “Pinnacle” venne venduto alla ADAC.
Nel 1997 venne fondata la società “TomoTherapy ® Incorporated” da parte di due membri del gruppo di ricerca: il professore (fisico medico) Thomas Rockwell Mackie, e Paul J. Reckwerdt, matematico e ingegnere informatico.

Figura 11. Thomas Rockwell Mackie di fianco alla “sua” creatura

Gli studi non si fermarono, e nel 2001 si ebbe l’installazione della prima unità prototipo (Figura 11) presso l’Università di Madison.
Nel gennaio 2002 si ottenne l’approvazione della FDA (Food & Drug Administration), organismo di vigilanza americano sui prodotti di carattere medico e sanitario il cui rigore è riconosciuto in tutto il mondo, e vennero installate due prime unità in Canada. Contemporaneamente la società raggiunse una consistenza di 50 impiegati e si trasferì nell’attuale sede di Madison, dotata di 7 bunker di produzione (Figura 12). Nello stesso anno fu trattato il primo paziente.
Nei primi mesi del 2003 ebbe inizio la produzione industriale del modello approvato per l’uso clinico.
Nel 2005 si ottennero due grandi traguardi: l’*Award* dalla Frost & Sullivan come miglior soluzione tecnologica dell’anno, e nel Marzo l’approvazione del *marchio CE*, che permise l’inizio della commercializzazione in Europa.
Dopo una rapidissima diffusione nel mondo, a metà del 2006 più di 70 centri in 11 diversi paesi stavano eseguendo trattamenti con il TomoTherapy HI-ART System. Nello stesso tempo, la società aveva più di 400 impiegati e lo stabilimento veniva raddoppiato, con altri 8 bunker di produzione.

Questa crescita non si è mai arrestata, tant'è che nel 2011 la società vantava più di 700 impiegati ed era (lo è tutt'ora) quotata in borsa; attualmente esistono più di 350 sistemi funzionanti nel mondo e più di 50 nuovi ordini già acquisiti, e l'esperienza clinica in trattamenti IGRT e IMRT effettuati è superiore a quella delle altre società che producono acceleratori lineari per radioterapia.

Figura 12. La sede di Madison, nel Wisconsin

Nello stesso anno l'azienda californiana *Accuray* ha completato l'acquisto della società TomoTherapy Inc. per 277 milioni di dollari, pagati in contanti e azioni: il sistema HI-ART è unico sul mercato, ed è coperto da 110 brevetti internazionali.
In Italia sono solo 14 gli impianti di Tomoterapia Elicoidale operativi, 10 dei quali si trovano al nord (Aosta, Genova, Candiolo (TO), due a Milano, Brescia, Reggio Emilia, Modena, IRST di Meldola (FC) e Aviano (PD)), 3 al centro (Lucca, Firenze, Roma) ed uno soltanto al sud (Casavatore (NA)).

3.3 Caratteristiche principali della tomoterapia

L'unità di Tomoterapia, che sfrutta il sistema HI-ART (HIghly Adaptive Radiation Therapy), è in possesso di una delle più moderne e sofisticate apparecchiature per la radioterapia con fasci esterni, ed è considerata una delle apparecchiature più innovative per l'utilizzo delle tecniche IMRT e IGRT in ambito scientifico.
La "TomoTherapy HI-ART System" è una apparecchiatura dotata di un software di comando che dà la possibilità all'operatore clinico di correggere eventuali errori della posizione del paziente o di condizioni anatomiche non idonee alla effettuazione, e di ulteriore apparecchiatura in grado di elaborare immagini di tomografia computerizzata (TC) del paziente in posizione di trattamento durante ogni seduta, oltre ad altri elementi tecnologici per effettuare una modulazione dell'intensità della dose di radiazioni.
Il fatto che questo macchinario sia considerato così all'avanguardia è dovuto all'elevato livello di conformazione della dose erogabile, alla possibilità di visualizzare in modo tridimensionale la regione da trattare, ed alla capacità di adattare la distribuzione della dose alle modificazioni anatomo-funzionali che si verificano e da una seduta all'altra, e in corso di terapia.
Le caratteristiche peculiari dell'apparecchiatura per tomoterapia possono essere così riassunte:

- *La qualità della "modulazione" della dose.* La letteratura scientifica concorda nell'assegnare alla tomoterapia un'abilità, ineguagliata dalle tecniche di trattamento oggi realizzabili con acceleratori convenzionali, che consiste nel conformare la dose a bersagli di forma estremamente complessa e nel minimizzare l'irradiazione degli organi critici circostanti: ciò è dovuto alla geometria innovativa del sistema, alle caratteristiche intrinseche del collimatore multi-lamellare ed alla tipologia rotazionale del trattamento.

- La facilità e l’immediatezza con cui le *immagini tomografiche ad alta energia vengono acquisite e registrate assieme a quelle pianificate pre-trattamento*, al fine di localizzare correttamente e ad ogni seduta la distribuzione di dose prevista.
- *La possibilità di analizzare l’impatto delle variazioni anatomiche e di posizionamento del paziente sulla distribuzione di dose pianificata* e, conseguentemente, *di adattare (personalizzare) il trattamento alla nuova situazione* (ART - Adaptive Radiation Therapy).
- *La possibilità di misurare durante il trattamento la dose che attraversa il paziente, e da questa ricostruire la dose erogata.* Questa informazione consente di verificare, a posteriori, qual’è stata realmente la dose somministrata, con possibilità di ripianificare e correggere il trattamento per le sedute successive (DGRT - Dose Guided Radiation Therapy).

3.3.1 Principali vantaggi rispetto alla RT convenzionale

Rispetto ai trattamenti radioterapici di tipo convenzionale, quali l’irradiazione conformazionale in tre dimensioni (3DCRT) o la radioterapia ad intensità modulata a campi fissi (IMRT), la tomoterapia permette un’ irradiazione più selettiva del tumore (migliore conformazione della dose al bersaglio), un maggior risparmio dei tessuti sani adiacenti alla zona da trattare oltre che la possibilità di trattare contemporaneamente, durante la stessa seduta, una o più sedi anatomiche. Grazie all’imaging integrato, con la TomoTherapy sarà anche possibile la realizzazione di trattamenti radianti personalizzati che si adattano cioè alle variazioni anatomiche che possono subentrare nel paziente o nella regione da irradiare nel corso del trattamento (ART).
Ciò si traduce in una minore esposizione temporale del paziente alla radiazioni (effetti collaterali sugli organi sani) ed una contemporanea maggiore efficacia del trattamento, nonostante l’impiego temporale, sia della struttura che dell’operatore, vengano ridotti.
La principale novità dell’apparecchiatura vera e propria sono riscontrabili nella geometria del sistema, molto più simile ad una TAC di radiodiagnostica che ad un acceleratore convenzionale di radioterapia. La *sorgente radiogena*, costituita da un piccolo acceleratore lineare che emette radiazione fotonica da 6 MV, ruota infatti in modo continuo attorno al paziente posto su un *lettino di trattamento* che esegue contemporaneamente un moto di traslazione lineare longitudinale. Sulla bocca radiante dell’acceleratore è posto un *sistema di diaframmazione multi-lamellare pneumatico* che ne modula la fluenza, analogo a quello presente negli acceleratori per l’irraggiamento modulato (IMRT). Si tratta nel nostro caso di un collimatore composto da 64 lamelle che, aprendosi o chiudendosi in tempi estremamente rapidi, conformano e modulano il fascio di radiazione che viene scomposto in un numero elevatissimo di piccoli fascetti. In opposizione alla bocca radiante e solidale ad essa, è posto un *sistema di rivelazione*, costituito da 764 detettori allo Xenon, analoghi a quelli di una TAC. Durante la rotazione i rivelatori raccolgono la radiazione che ha attraversato il paziente secondo i vari angoli e, grazie ad un algoritmo di ricostruzione tomografico, forniscono un’immagine tridimensionale ad alta energia (MVCT - Mega Voltage Computed Tomography) della regione irradiata.
La possibilità di disporre di un’immagine della regione da irradiare fa della tomoterapia una tipica tecnica di radioterapia “guidata dall’immagine” o IGRT.
Per ogni rotazione della sorgente, la cui velocità può variare tra 1 e 10 giri al minuto, il collimatore multi-lamellare può assumere ben 51 differenti conformazioni di apertura, una ogni circa 7 gradi di rotazione angolare. Dalla combinazione delle diverse posizioni angolari dei singoli fascetti con la movimentazione lineare del lettino, si ottiene un trattamento di tipo rotazionale equiparabile a

quello prodotto da un numero estremamente elevato (in pratica difficilmente realizzabile) di campi statici di radioterapia a modulazione d'intensità (IMRT).
Prima dell'esecuzione di ogni seduta di trattamento viene eseguita sulla macchina una TAC di centratura ad alta energia (MVCT) che viene confrontata con la TAC di riferimento (kVCT) sulla quale è stato elaborato il piano di trattamento. La sovrapposizione delle due sequenze TAC (eseguita dal tecnico radiologo) consente una localizzazione accurata e ripetibile del volume tumorale, il quale riceve la distribuzione di dose pianificata con precisione millimetrica, ottenendo così un significativo risparmio (in termini di dose indebita) degli organi sani posti nelle vicinanze del campo di trattamento.
La maggior accuratezza e la possibilità di verificare quotidianamente la precisione del trattamento, permettono inoltre di adottare "in sicurezza" schemi di irradiazione *"ipofrazionata"*, vale a dire con frazioni in numero inferiore e a dose più elevata del normale. L'ipofrazionamento offre, per taluni organi e patologie neoplastiche, il vantaggio di una maggior efficacia biologica sul tumore, di un minor carico alle macchine di terapia e di un ridotto impegno per il paziente.
Per permettere questo si sono perfezionati i sistemi di calcolo della distribuzione di dose che passano da un metodo "diretto", con tentativi di ottimizzazione da parte dell'operatore, a un metodo "inverso", nel quale l'utente fissa semplicemente la dose al bersaglio e i limiti di dose agli organi critici mentre l'elaboratore informatico dà come risultato la sequenza di emissione di radiazioni per conseguire questi obiettivi.
Nell'ambito delle neoplasie di più frequente osservazione, la tomoterapia trova la sua migliore applicazione in quelle del distretto *testa-collo* che è caratterizzato dalla presenza di numerosi organi critici il cui deterioramento da radiazioni potrebbe essere causa di gravi conseguenze, e in quelle *prostatiche*, per le quali è ampiamente dimostrato che la possibilità di somministrare dosi elevate conduce ad un netto miglioramento della probabilità di cura.
Per la necessità di focalizzare con estrema accuratezza la dose utile al volume bersaglio, rientrano nelle indicazioni ad un trattamento di tomoterapia anche altre patologie tumorali meno frequenti, quali le neoplasie del *pancreas* e le neoplasie del *SNC (Sistema Nervoso Centrale),* con particolare riguardo a quelle *pediatriche*.
In senso più ampio, e in casi accuratamente selezionati, la tomoterapia si propone come strumento ideale per la "palliazione" ad alta dose in patologie tumorali localmente avanzate e/o metastatiche.

CAPITOLO 4. L’APPARECCHIATURA PER TOMOTERAPIA

Entriamo nel dettaglio di un vero e proprio macchinario che permette di mettere in pratica quest’innovativa tecnica di radioterapia: da che parti è composto? Come interagiscono tra loro? Cosa comporta un suo utilizzo? Ma soprattutto, come funziona?

4.1 Perchè Tomoterapia Elicoidale?

La tomoterapia, come già ampiamente sottolineato, è probabilmente l’espressione più avanzata della tecnica IMRT: questo trattamento viene realizzato con una nuova macchina, che per ora schematizziamo con un acceleratore lineare da 6 MV installato all’interno di uno stativo (robusto contenitore di parti tecnologiche) di un apparecchio CT a spirale.

Il termine tomoterapia, direttamente dal greco *τόμος* = fetta, significa “terapia a sezioni” ed è una tecnica che permette di creare fasci di intensità modulata 1D: il concetto cardine del trattamento è quello di suddividere il volume totale in sottili sezioni (fette o *slices*) che vengono irradiate in sequenza da un fascio a ventaglio (“fan beam”) generato da una coppia di collimatori che rendono sottile il fascio proveniente dall’acceleratore lineare rotante.

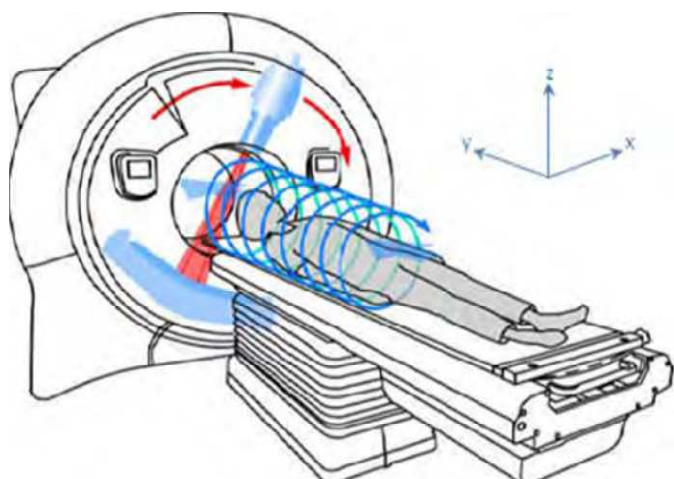



Figura 13. Schema del fascio elicoidale e relativo sistema di assi

Entra poi in gioco la traslazione (moto longitudinale lento e continuo) del lettino di trattamento: si intuisce quindi l’importanza che il posizionamento di quest’ultimo deve avere, in modo da evitare pericolosi sovradosaggi o sottodosaggi.

E’ così che si spiega l’appellativo di “elicoidale” che spesso si associa al termine della terapia vera e propria: il collimatore dinamico infatti, solidale al gantry, descrive una traiettoria a elica (questo si può verificare solo in un’unità appositamente progettata) rispetto al paziente che viene traslato attraverso il *bore* (cavità centrale della macchina), derivante dalla sovrapposizione di due traiettorie distinte: quella rotatoria del gantry, e quella appunto traslatoria del lettino, come si può vedere in Figura 13.

Il design di un acceleratore implementato per tomoterapia è più compatto di quello di un LINAC (LINear ACcelerator) convenzionale, ma per entrambi si utilizzano un sistema a guida d’onda e un magnetron come sorgente delle microonde (i fotoni emessi dalla sorgente del sistema HI-ART hanno un’energia massima nominale di 6 MeV).

Il dose rate ottenibile da un LINAC e da una TomoTherapy sono però molto diversi: nel primo esso è settabile tra le 200 e le 600 MU/min (Unità Monitor al minuto), mentre nella seconda si attesta da un minimo di 800 MU/min fino a un massimo di 1000 MU/min.

È da sottolineare che l’interesse per nuove tecnologie che consentano un ancora più elevato dose-rate è dovuto al fatto di cercare di diminuire il più possibile il tempo di trattamento, il che implica la riduzione dei movimenti del target e il risparmio delle strutture sane.

4.2 HI-ART SYSTEM (HIghly Adaptive Radiation Therapy) della TOMOTHERAPY INCORPORATED

Figura 14. Macchinario per tomoterapia: TomoTherapy HI-ART System

Lo scopo per cui è nato questo macchinario era (ed è) quello di rendere sempre più efficace il trattamento radioterapico: l'obiettivo è stato raggiunto grazie al passaggio dal metodo "diretto" al metodo "inverso", ovvero creando (grazie al software di utilizzo) distribuzioni di dose sempre più conformate al tumore (dosi molto elevate sulla zona neoplastica da trattare e ridotte probabilità di creare effetti collaterali sui tessuti sani circostanti).

Con la realizzazione del MLC (Multi-Leaf Collimator), per la cui spiegazione rimandiamo al paragrafo 5.2, accanto alle tecniche d'irradiazione conformazionale (3DCRT) hanno avuto un grande sviluppo le tecniche d'irradiazione con fasci modulati IMRT (Intensity Modulated RadioTherapy) che permettono di cambiare la forma e l'intensità del fascio radiante secondo determinate "*porte d'ingresso*".

Nell'ottica di aumentare il gap delle curve dose-risposta tra il tumore e gli OAR (Organi A Rischio), si è cercato di aumentare sempre più sia il numero di fasci elementari ("beam element") di cui è composto il fascio principale, sia il numero delle porte d'ingresso per raggiungere gradi di libertà sempre più elevati, in modo da adattarsi alle lesioni con forme concave e/o molto complesse e generare *gradienti di dose* sempre più ripidi (per gradienti di dose si intendono le differenze fra zone limitrofe della dose: in particolare queste variazioni devono essere il più elevate possibile quando si passa da una zona tumorale ad un'area adiacente ad essa, che non lo è).

Questi miglioramenti, sia nella capacità di conformazione sia nella quantità di dose somministrata, hanno portato come conseguenza a realizzare dei nuovi sistemi per controllare il posizionamento del paziente e il movimento degli organi fra una seduta di trattamento e l'altra e durante la seduta stessa. Sono nate le tecniche con mezzi d'immobilizzazione sempre più sofisticati e le tecniche di IGRT (Image Guided RadioTherapy).

All'avanguardia di questa evoluzione, il sistema HI-ART aumenta significativamente l'efficacia, l'efficienza e la precisione del trattamento con quattro aspetti rivoluzionari rispetto alle tecniche convenzionali:

1) la completa integrazione e sinergia fra il Sistema TAC e il Sistema LINAC, con l'utilizzazione della stessa sorgente radiante;
2) il movimento elicoidale durante l'emissione di dose: la sorgente radiante ruota di 360 gradi e il lettino trasla longitudinalmente in modo sincronizzato con l'ottenimento di grandi campi radianti (fino a 40 x 160 cm^2) e l'acquisizione d'immagini TAC con la tecnica a spirale;
3) l'utilizzazione di MLC (multi-leaf collimator) di tipo binario funzionante ad aria compressa, con movimento molto veloce delle lamelle, e di un TPS (Treatment Planning System) integrato,

funzionante con il procedimento “inverso”;

4) la presenza di un unico “data base” per la console operativa e per il TPS.

Grazie a questi aspetti tecnici innovativi, il sistema HI-ART presenta innumerevoli vantaggi clinici, i più importanti dei quali sono:

- l’adattamento del trattamento radiante, seduta per seduta, alle mutate condizioni del paziente e della lesione neoplastica, sia in termini spaziali (tramite la IGRT e la verifica della posizione on-line) che in termini di distribuzione di dose assorbita dal paziente (con il software “Adaptive”);
- la possibilità di effettuare la IMRT e la IGRT in maniera pratica e veloce, perché realizzate con un sistema progettato ex novo, appositamente studiato per ottenere queste funzionalità;
- il raggiungimento di alti livelli di dose in profondità, risparmiando i tessuti in superficie mediante la tecnica rotazionale di tipo elicoidale, con un’energia del fascio di soli 6 MV;
- una capacità di conformazione della dose alla lesione neoplastica mai finora ottenuta con tecniche d’irradiazione con fasci esterni grazie all’estrema flessibilità di modulazione del fascio radiante con un numero elevatissimo di beamlet, ciascuno dei quali con 100 diversi livelli di intensità di irradiazione;
- l’elevata versatilità che consente di effettuare una grande tipologia di trattamenti che vanno dalle piccole lesioni, tipiche della radiochirurgia, alle grandi lesioni nodali al torace e alle pelvi, alle lesioni cranio spinali, alle metastasi distanti, all’intero midollo, alle lesioni multiple che possono essere trattate in una sola seduta senza problemi di giunzione. Con un nuovo software possono essere trattati anche i casi palliativi e i casi “semplici” con la simulazione sul lettino di trattamento e successivamente il trattamento in linea, con tempi del tutto comparabili con quelli dell’acceleratore lineare;
- la potenzialità di effettuare “escalation” di dose e ipofrazionamenti.

4.3 Composizione dell’apparecchiatura

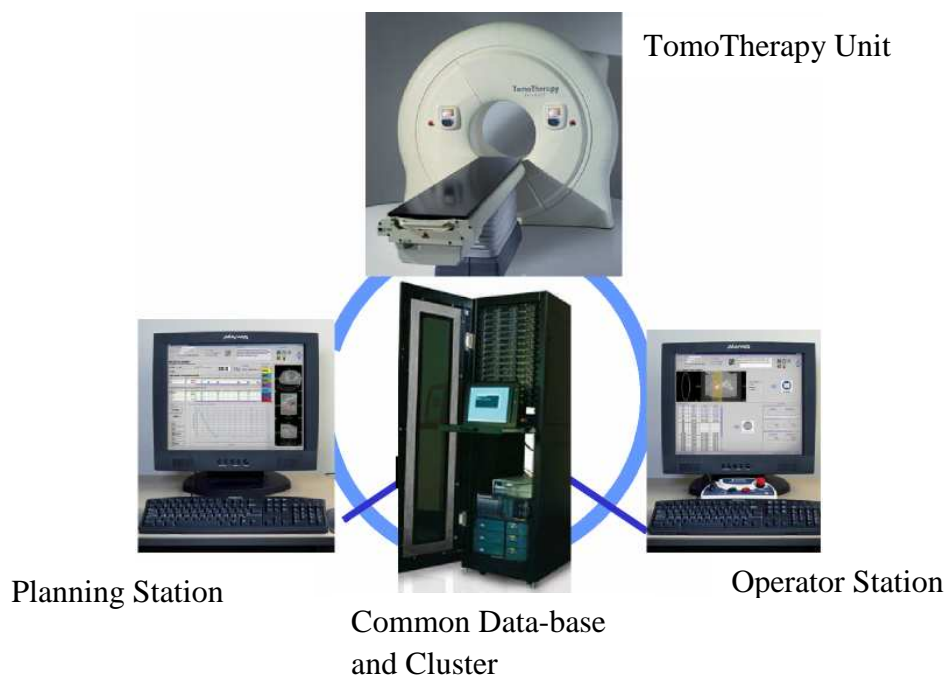



Figura 15. Componenti dell’Unità di Tomoterapia

Figura 16. Consolle di stato

I componenti principali del sistema sono:

- lo **Stativo** (detto anche **Gantry**) nel quale ruota (mediante dei cuscinetti) con tecnica "slip ring" (giunti rotanti, o collettori rotanti) un acceleratore lineare e, in posizione contrapposta, un arco di rivelatori e un *beam stopper* (scudo in piombo che blocca il fascio primario di radiazioni);
- il **Rivestimento esterno** con integrati pannelli per il controllo del posizionamento;
- il **Sistema di raffreddamento** a circuito chiuso, funzionante a circolazione forzata d'acqua;
- il **Lettino** con piano porta-paziente in fibra di carbonio, dotato di movimento continuo longitudinale sincronizzato al movimento dell'acceleratore lineare;
- il **Sistema di laser**, costituito da due fissi a luce verde per facilitare il posizionamento iniziale del piano porta paziente e da cinque laser mobili a luce rossa per indicare il riposizionamento dello stesso dopo la registrazione con la TomoImage (ossia le immagini ricostruite dalla MV TAC);
- la **Stazione dell'operatore (OS)**, situata all'esterno della sala di trattamento, utilizzata come interfaccia al sistema HI-ART per le procedure di taratura, acquisizione, visualizzazione e controllo delle TomoImage, per la registrazione e il posizionamento del paziente e per le diverse fasi del trattamento. Questa postazione è costituita da un computer, un monitor, una tastiera, una stampante e una connessione di rete;
- la **Consolle di stato** per selezionare le modalità di erogazione, imaging e trattamento, completa di pulsanti di emissione, di stop, d'interruzione di emergenza del fascio radiante e di indicatori di funzionamento (vedi Figura 16);
- un **Sistema per l'elaborazione del piano di trattamento** per definire le regioni di interesse, la prescrizione e per effettuare l'ottimizzazione e la visualizzazione delle distribuzioni di dose: è costituito da un computer, da un monitor, da una tastiera e da una stampante. Il suo scopo è quello di calcolare un piano di trattamento ottimizzato con il procedimento "inverso", basandosi cioè sull'immagine TAC di riferimento e sui relativi contorni. Piano di trattamento che poi verrà stampato tramite una stampante ed esaminato (anche dal medico se lo si ritiene opportuno) prima di dare avvio alla terapia;
- l'**Hardware** dedicato (costituito da un gruppo di 7 Blade Linux, ciascuno con 4 processori Xeon) per effettuare, in maniera veloce, il calcolo della distribuzione di dose e il processo di ottimizzazione del piano di trattamento;
- un **Database** relazionale per gestire i pazienti, le immagini, le operazioni di Record & Verify (WIP - Work in Progress, paragrafo 6.2), i dati relativi ai trattamenti e i dati macchina relativi al sistema. Il data base funziona in comune alla stazione di pianificazione e alla stazione dell'operatore.

4.4 Installazione del sistema HI-ART

Siamo in grado di fornire alcuni dati tecnici del sistema:

- Le dimensioni dello **stativo** completo di ricoperture esterne: larghezza di 270 cm, profondità di 158 cm e altezza di 246 cm, per un peso complessivo dello stativo di 4540 kg.
- Le dimensioni del **lettino porta-paziente** motorizzato sono: lunghezza di 282.5 cm, ampiezza di 66 cm e altezza (minima, cioè quando è tutto abbassato) di 112 cm, per un peso di 454 kg.
- E' necessaria la predisposizione per **7 laser**, di cui 5 mobili (rossi) e 2 fissi (verdi).
- Il **DSU** (Data Server Unit), o più semplicemente l' "armadio" contenente l'elettronica del sistema: larghezza di 61 cm, profondità di 97 cm e altezza di 204 cm, per un peso di 454 kg.
- Il **PDU** (Power Distribution Unit), cioè l' "armadio" di alimentazione: larghezza di 56 cm, profondità di 54 cm e altezza di 152.5 cm, per un peso di 408 kg.
- Il **CFU** (Converter Frequency Unit), ovvero un convertitore di frequenza (da 50 a 60 Hz): larghezza di 55 cm, profondità di 105 cm e altezza di 145 cm senza ricoperture o 180 cm completo di ricoperture, per un peso di 680 kg.
- Per quanto riguarda le dimensioni raccomandate della **sala di trattamento**: larghezza di 520 cm, lunghezza di 610 cm senza spazio tecnico opzionale o di 732 cm con lo spazio tecnico opzionale. Di sicuro la sala ha dimensioni minime definite (senza lo spazio tecnico opzionale) di larghezza (475 cm) e lunghezza (595 cm).
  L'altezza minima della sala di trattamento è di 275 cm, mentre la raccomandata di 310 cm.
- Per accedere al macchinario, si cammina attraverso il **labirinto di ingresso** nella sala di trattamento: deve possedere una schermatura adeguata, e permettere il passaggio dello stativo.
- Le **dimensioni minime** dei passaggi saranno quindi: larghezza minima delle porte di 110 cm (con un corridoio adiacente largo di 245 cm), e altezza minima della porta di 206 cm.
- Nonostante la TomoTherapy HI-ART System disponga di un beam stopper (scudo di radiazione primaria), è comunque richiesta una **schermatura** per l'ambiente circostante. Lo scudo permette di utilizzare le schermature dei bunker esistenti, costruiti per acceleratori lineari con un'energia convenzionale di 6 MV e per un carico di lavoro annuale di 5 x 106 MU/anno: nel caso sia necessaria la costruzione di nuovi bunker, si raccomanda di utilizzare come valore del carico di lavoro, un carico che sia 10 volte quello convenzionale, ossia 50 x 106 MU/anno.
- **Distanza massima** fra il gantry e la PDU: 10 m.
- **Distanza massima** fra la stazione per l'operatore (OS) e la PDU: 24 m.
- **Distanza massima** fra l'OS e il DSU: 500 m, con un collegamento in fibra ottica.
- **Distanza massima** fra la DSU e la consolle per l'elaborazione dei piani di trattamento (PS): 91.5 m, altrimenti occorre prevedere un collegamento con fibra ottica (opzionale) che permette una distanza anche in questo caso di 500 m.
- **Distanza minima** che deve intercorrere fra la DSU e il CFU per evitare interferenze: 5 m.
- **Alimentazione elettrica**: tensione trifase da 220 V, fattore di potenza pari a 0.85, potenza da 58 kVA, frequenza variabile da 50 a 60 Hz.
- **Alimentazione ad aria compressa**: 7.1 litri/sec, ad una pressione massima di 6.2 bar.
- **Emissione termica della sala di trattamento**: 30000 BTU/h (British Termal Unit/ora) in media, con un valore di massima di 40000 BTU/h (11.72 kW).
- **Temperatura raccomandata** per la sala di trattamento: 20 - 24 ^{o}C.
- **Umidità raccomandata** per la sala di trattamento: 30 - 60 %.

- **Condotto dell’aria supplementare** in sala di trattamento, con una portata da 33 a 66 lps (litri per secondo), ad una temperatura di 12.8 °C.
- **Emissione termica** della PDU: 2000 BTU/h.
- **Emissione termica** dell’armadio elettronico (DSU): 18000 BTU/h (5.28 kW).
- Il locale contenente la DSU deve avere un **termostato ed un allarme dedicati**, per prevenire i danni dovuti al mancato raffreddamento, con un’alimentazione elettrica specifica di 15 A.
- E’ richiesta inoltre una **connessione Internet** per il personale e per gli ingegneri FSE (Field Service Engineer).

4.4.1 Planimetria tipo

La figura 17 rappresenta un layout tipico del sistema HI-ART.

Le caratteristiche principali, per quanto riguarda l'installazione vera e propria, sono le seguenti:

Figura 17. Planimetria di un’ Unità di TomoTherapy

- è un’unità autosufficiente, che richiede solamente alimentazione elettrica, aria di raffreddamento e aria compressa per il funzionamento delle lamelle del MLC;
- ha un beam stopper primario, e di conseguenza è necessario un minor spessore delle pareti schermanti ed un minor spazio di quello richiesto dagli acceleratori convenzionali;
- non richiede un basamento da annegare nel pavimento, ma viene assicurata direttamente al pavimento in cemento;
- il sistema viene pre-assemblato, testato, avviato all'utilizzazione clinica e collaudato con tutta una serie di prove nello stabilimento di produzione, prima di essere spedito al sito di utilizzazione.

4.4.2 Modalità d’installazione

La programmazione dei lavori parte molto tempo prima dell’installazione.

Un “installation manager” di TomoTherapy lavora con lo staff dell'ufficio tecnico dell’Ente, allo scopo di dare informazioni sui requisiti specifici del sistema e sulle predisposizioni necessarie per l'installazione: per esempio il sistema deve essere installato in un bunker interrato, o isolato da pareti in calcestruzzo con spessori superiori al metro. L’Ente riesce così a prendere cognizione di “ciò che lo aspetta”, attuando le modifiche e gli accorgimenti necessari per tempo.

Quando il sistema arriva sul posto è già pre-montato, e viene trasportato mediante speciali ruote nel bunker. Generalmente occorrono solo una ventina di giorni per aggiungere le parti rimanenti, completare i collegamenti elettrici ed idraulici, posizionare la console dell'operatore e alimentare il sistema per iniziare ad usarlo.

Nel posto di utilizzo vengono rieffettuate tutte le prove quantitative sistematiche, geometriche e dosimetriche, a cura e responsabilità del team scientifico e tecnico di TomoTherapy, con la collaborazione del fisico dell’Ente. Viene prestata particolare attenzione soprattutto ai parametri relativi al sistema di IGRT, alla caratterizzazione del fascio, e all’erogazione di dose IMRT, prima

che l'installazione si ritenga completata.
Il tecnico specifico dell'apparecchiatura che effettua l'installazione, è una figura di fondamentale importanza per quel che riguarda questa terapia: infatti, essendo un macchinario ancora in fase adolescenziale (se non infantile), va spesso incontro a problemi o piccoli guasti (vedi paragrafo 8.1.2) che potrebbero comprometterne il corretto funzionamento. E' per questo motivo che il tecnico deve sempre essere reperibile e pronto ad intervenire (o direttamente sul posto, o telefonicamente) per risolvere ogni minimo dubbio/guasto.
Per i terapisti, lo staff dei fisici e i tecnici è previsto un periodo di addestramento per il trattamento dei pazienti e per la conoscenza dei processi di QA (Assicurazione di Qualità). E' inoltre previsto un Application Specialist per il training all'uso della macchina e per aiutare nei primi trattamenti con i pazienti.
Tutto questo processo, dalla consegna ai primi trattamenti clinici, ha la durata di 4- 5 settimane.

CAPITOLO 5. PRINCIPI DI FUNZIONAMENTO DELLE APPARECCHIATURE PER TOMOTERAPIA

Approfondiamo ora, nel dettaglio, ogni singolo componente della macchina. In Figura 18 sono evidenziati alcuni dei componenti principali di cui è composto il macchinario di tomoterapia: andiamo ora ad approfondirli uno ad uno.

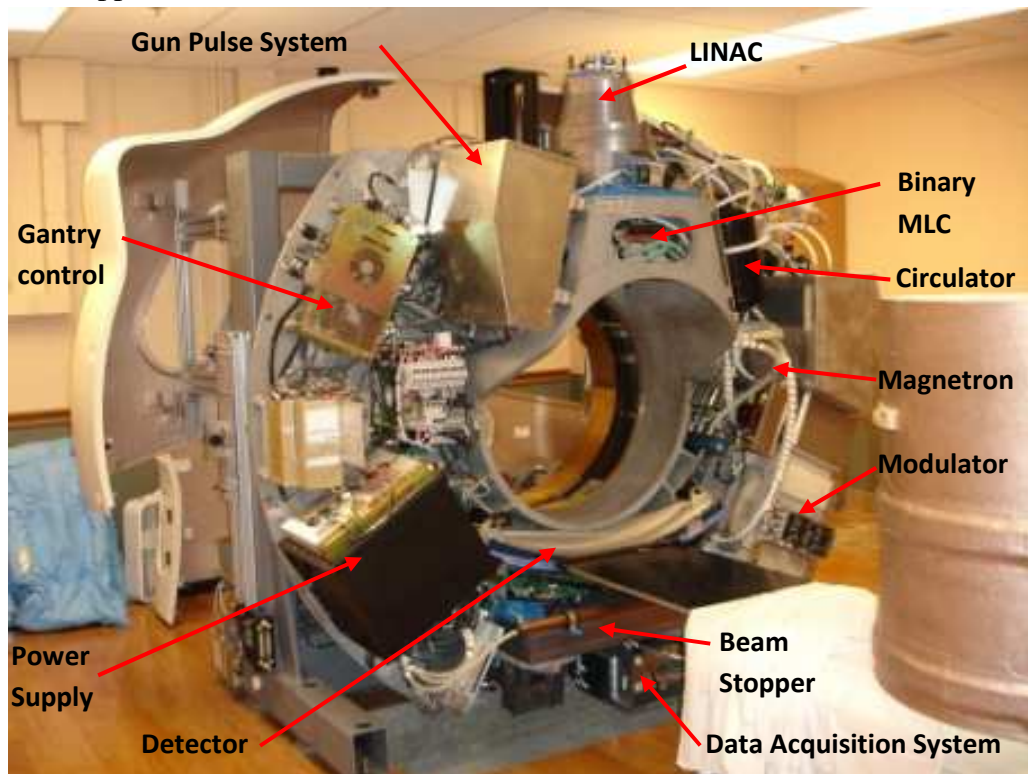



Figura 18. Apparecchiatura per tomoterapia "aperta"

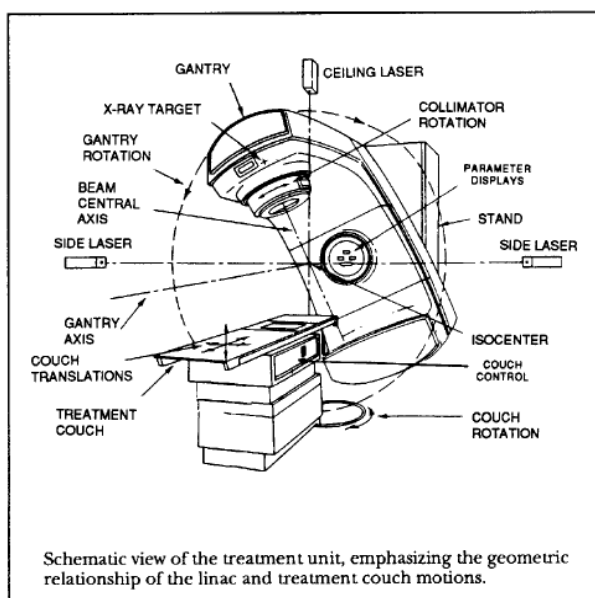



Figura 19. Vista schematica della vecchia unità di trattamento del LINAC

5.1 Acceleratore lineare di particelle

Lo strumento fondamentale in un qualsiasi trattamento di radioterapia è l'acceleratore lineare, (*LINear ACcelerator*, *LINAC*), responsabile dell'erogazione del fascio: con questa definizione si indica un dispositivo che sfrutta onde elettromagnetiche ad alta frequenza per accelerare particelle cariche, in particolare elettroni; attualmente è la tecnologia prevalente in radioterapia esterna.

Anche sulle macchine per tomoterapia il sistema di generazione della radiazione è un LINAC ad emissione di soli fotoni X da 6 MV, più compatto rispetto alla versione originale, che ruota su un gantry ad anello.

I LINAC usati in radioterapia sfruttano onde

elettromagnetiche, stazionarie o viaggianti, di frequenza pari circa a 3000 MHz: le strutture ad onda viaggiante sono caratterizzate dalla presenza, al termine della struttura, di un carico atto ad assorbire l'energia residua per evitare il formarsi di un'onda riflessa.
Si può fare un'illustrazione semplificata del suo funzionamento con una suddivisione a blocchi della sua struttura: questi sono il ***gantry***, lo ***stand***, il ***modulatore*** e il ***lettino*** di trattamento.
Lo *stand* è ancorato a terra e sostiene il gantry che ruota attorno al lettino. In particolare il gantry può ruotare fino a 360° attorno al paziente, più precisamente attorno a un punto particolare detto *isocentro*, individuato come l'intersezione tra l'asse di rotazione del gantry e l'asse centrale del fascio, posto di solito a 100 cm dalla sorgente dei raggi X.
L'isocentro che viene utilizzato in questa tecnica è un isocentro virtuale, traslato rispetto a quello reale di una quantità nota (70 cm) lungo l'asse di rotazione nel verso negativo. In tal modo si rende più agevole il posizionamento iniziale del paziente con l'ausilio di un sistema laser che analizzeremo in seguito.
La struttura acceleratrice è alloggiata nel gantry e ruota assialmente attorno all'isocentro.
Le parti più importanti all'interno dello *stand* sono:

- ***Klystron*** - provvede a generare potenza in forma di microonde, per accelerare gli elettroni ed è isolato elettricamente, tramite un *oil tank* (nei LINAC più piccoli e negli acceleratori lineari per macchine da tomoterapia si utilizza un ***Magnetron***);
- ***Guide d'onda*** - attraverso le quali si trasferiscono le microonde alla cavità accelerante posta nel gantry;
- ***Circulator*** - inserito nella guida d'onda, isola il generatore di alta tensione dalle microonde riflesse dalla guida acceleratrice.

Nel *gantry* invece troviamo:

- ***Electron gun*** - produce gli elettroni che verranno accelerati;
- ***Struttura acceleratrice*** - tramite microonde ad alta potenza vengono accelerati gli elettroni;
- ***Bending magnet*** - posto all'uscita della struttura acceleratrice, deflette gli elettroni per indirizzarli verso la testata;
- ***Testata*** - contiene gli strumenti per misurare il fascio e conformarlo;
- ***Beam stopper*** - presente in alcuni LINAC, serve per bloccare il fascio che ha attraversato il paziente, permettendo così di ridurre le schermature esterne in muratura.

Il ***modulatore*** contiene i circuiti elettrici che distribuiscono la tensione al LINAC a partire da quella nominale, e fornisce il picco d'alta tensione per emettere gli elettroni.
Il ***lettino*** di trattamento può essere controllato tramite un pendant e permette movimenti orizzontali, verticali o può ruotare attorno all'isocentro.
Inoltre non sono da dimenticare i vari ***sistemi di centraggio*** come i laser e il misuratore di distanza, fondamentali affinché il posizionamento del paziente sia riproducibile per tutta la durata della terapia, condizione necessaria per il corretto trattamento.
Analizziamo nel dettaglio quali sono i componenti principali del acceleratore lineare (Figura 20).

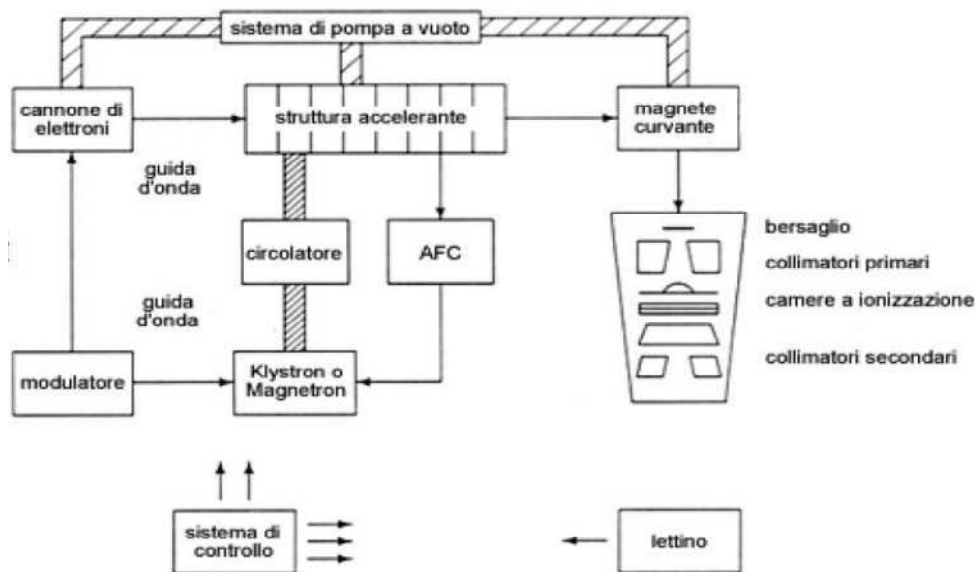



Figura 20. Schema a blocchi di un acceleratore lineare

Prima di tutto è bene sottolineare come, per alimentare e per far funzionare correttamente un acceleratore lineare servano alcune componenti "sussidiarie", ma non per questo di minor importanza: queste sono il generatore, l'impianto di raffreddamento e il sistema di pompa a vuoto.

- il **power supply (generatore)** fornisce corrente alla stragrande maggioranza dei dispositivi presenti in un LINAC, partendo da una tensione di 380 V;
- l'**impianto di raffreddamento a circuito chiuso** è solitamente realizzato con acqua filtrata e raffreddata dalla rete idrica urbana, attraverso uno scambiatore di calore (T di funzionamento = 26 - 29 °C);
- il **sistema di pompa a vuoto** (pompa ionica) è necessario per mantenere il vuoto nelle parti in cui necessita, anche ad apparecchio spento (vuoto = 10^{-6} atm): come si può vedere dallo schema a blocchi, quest'ultima è collegata all'electron gun, alla struttura accelerante e al magnete curvante.

Il **modulatore** è formato da un primo circuito (detto "fly back"), da un trasformatore (detto "charging transformer") che porta alla tensione di 600V, e da un ulteriore parte di circuito composta dal "thyratron" e dal "pulse forming network". Il thyratron è in sostanza un interruttore attraverso il quale può passare una corrente dell'ordine dei 100 A: la sua chiusura è comandata dal treno di impulsi PRF (Pulse Repetition Frequency) che determina la produzione di radiazione di tipo pulsato. Il pulse forming network è formato da un condensatore la cui carica e scarica (in concomitanza con chiusura ed apertura del thyratron) produce l'impulso. Tale impulso viene amplificato dal pulse transformer fino ad una tensione di circa 50 kV.

Il modulatore produce così impulsi ad alto voltaggio, alla frequenza di qualche centinaio al secondo, che costituiscono il segnale d'ingresso sincrono che verrà poi trasmesso: la lunghezza degli impulsi è di alcuni microsecondi con intervalli, fra un impulso e l'altro, di un paio di millisecondi, ed è la pulse repetition frequency che stabilisce il dose rate nominale del fascio prodotto.

L'impulso così amplificato viene trasmesso contemporaneamente al magnetron (o klystron) ed all'electron gun.

5.1.1 La produzione di microonde: Magnetron e Klystron

Magnetron e Klystron sono due diversi dispositivi atti alla produzione di microonde. Il klystron è in realtà solo un amplificatore di microonde, che devono quindi essere preventivamente prodotte da un oscillatore a bassa potenza. Queste microonde a bassa potenza vengono convogliate in una cavità, e allo stesso tempo vengono prodotti elettroni ed introdotti nella cavità stessa: essi saranno accelerati o decelerati a seconda della loro fase rispetto alle microonde. Gli elettroni vengono poi inviati ad una seconda cavità, e a causa del loro passaggio si generano flussi di corrente che inducono microonde di maggiore potenza di quella iniziale.

Gli stadi di amplificazione di un klystron per uso medico sono normalmente tre o quattro. Ma il klystron ha un grosso problema che non ci permette un suo utilizzo nella macchina per tomoterapia: esso infatti deve operare sempre con la medesima orientazione rispetto al campo magnetico terrestre: risulta quindi impossibile un suo posizionamento direttamente sul gantry rotante.

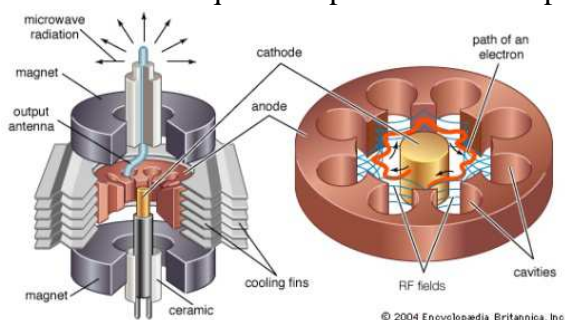



Figura 21. Tutti i particolari di un Magnetron

Il **Magnetron** (Figura 21) invece funziona come un oscillatore ad alta frequenza: è costituito da una struttura cilindrica con un catodo centrale ed un anodo esterno in rame con cavità risonanti (fra catodo ed anodo è fatto il vuoto): l'intera struttura è posta in un campo magnetico uniforme con le linee di forza perpendicolari alla sezione del cilindro. Scaldando il catodo tramite un filamento interno in tungsteno, vengono prodotti elettroni per effetto termoionico. Tali elettroni subiscono l'azione simultanea del campo elettrico che li accelera verso l'anodo, e del campo magnetico perpendicolare alla sezione del cilindro: ne risulta un moto degli elettroni in spirali attraverso le cavità risonanti. Quando le cavità oscillano, gli elettroni possono essere o accelerati o decelerati attraversando la bocca della cavità: tenderanno a raggrupparsi in una nuvola di carica spaziale, ed un irraggiamento sotto forma di microonde.

Riassumendo, gli elettroni prodotti dal catodo vengono accelerati da una differenza di potenziale negativa, ed arrivano nella prima cavità (buncher): le microonde di bassa potenza instaurano un campo elettrico alternato che "discretizza" il flusso di elettroni in pacchetti (bunch**)**. Nella cavita' seguente (catcher), risonante alle frequenze di microonde dei pacchetti, i bunch inducono carica sulle sue pareti generando un campo elettrico decelerante: la loro energia cinetica viene quindi convertita in microonde di alta potenza (Figura 22).

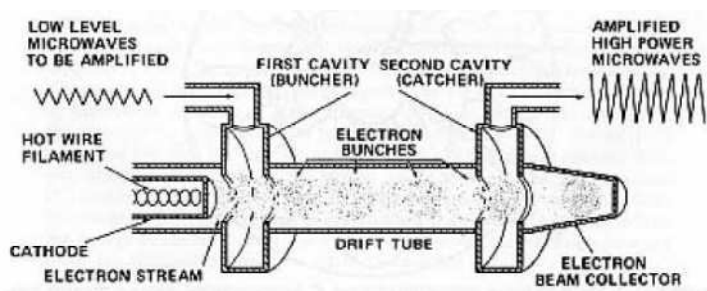



Figura 22. Semplificazione della generazione di microonde ad alta potenza

5.1.2 La produzione di elettroni: electron gun

Come detto in precedenza, gli impulsi che il modulatore invia al magnetron vengono inviati simultaneamente anche all'electron gun (cannone di elettroni): esso produce elettroni per effetto termoionico e li inietta nella guida d'onda con una energia di circa 50 keV ed una velocità pari a circa il 40 % della velocità della luce (c = 299792.458 km/s).

L’immissione dell’elettrone avviene in tempi sincroni al momento in cui alla guida d’onda viene fornita energia per accelerare le particelle cariche (radiofrequenza). Gli elettroni raggiungono la prima cavità di accelerazione della guida in fase con la microonda.
La **guida d'onda** è una struttura lineare che convoglia e confina onde elettromagnetiche all'interno di un percorso compreso fra le due estremità, consentendone cioè una loro propagazione guidata.
La descrizione matematica della propagazione elettromagnetica in guida d'onda fa uso dell'approccio ondulatorio-campista, a partire dalle equazioni di Maxwell, e dà vita alla cosiddetta *teoria dei modi guidati*. Questa teoria afferma che si può pensare infatti al campo elettromagnetico totale che si propaga in una guida d'onda come una combinazione lineare di modi di propagazione: ogni modo di propagazione è una configurazione "semplice" di campo (o onda) che si propaga nella guida, mantenendosi immutata (salvo ovviamente che la guida non cambi di sezione trasversale, ovviamente).
Caratteristica abbastanza rilevante, è la capacità delle guide d’onda d’impedire alle onde di percorrere a ritroso il tratto di guida d’onda attraversato: così facendo le onde non possono (e non riescono) ritornare al magnetron per riflessione.
Strettamente connessa alla funzionalità principale della guida d’onda è la presenza del **circolatore** (anche più di uno), che è un componente elettronico non reciproco per microonde costituito da una cavità circolare dotata di tre o più porte sul perimetro: ciò che lo caratterizza è il senso di rotazione, evidenziato da una freccia stampata sull'involucro tale che il segnale introdotto da una porta fuoriesce dalla porta adiacente nel senso indicato.

5.1.3 Struttura di accelerazione

In un acceleratore ad onda viaggiante l’onda elettromagnetica viene introdotta nel punto in cui il gun inietta gli elettroni. L’onda quindi viaggia lungo la struttura di accelerazione e può venire ridotta in intensità a causa di due eventi:

- un trasferimento di energia agli elettroni;
- correnti indotte nelle pareti della struttura.

La piccola quantità di energia rimasta viene riportata al punto di partenza o, più generalmente, assorbita da un opportuno carico.
La velocità della microonda viene fatta coincidere, all’ingresso, con quella degli elettroni iniettati dal gun: gli elettroni guadagnano così energia dalla microonda, “cavalcando” la cresta, come avviene quando si pratica il surf. Ciò è reso possibile grazie alla presenza di anelli che interagiscono con il campo elettromagnetico dell’onda. Mano a mano poi che gli elettroni guadagnano energia “surfando”, si lascia che anche l’onda acceleri variando la disposizione e la struttura degli anelli lungo la giuda d’onda.
Gli elettroni che vengono accelerati tendono a divergere, in parte per repulsione “coulombiana”, in parte perché il campo elettrico presente nella struttura ha una componente radiale: per forzare gli elettroni a non divergere, tramite l’uso di opportune bobine viene generato un campo magnetico coassiale. Quando gli elettroni raggiungono la fine della guida d’onda sono sotto forma di un “pencil beam” (pennello elettronico) di circa 3 mm di diametro.

5.1.4 La testata: produzione e trasporto del fascio

Figura 23. Testata dell’acceleratore lineare LINAC

Occupiamoci ora della produzione e del trasporto del fascio di particelle, una volta che queste sono state accelerate. Tutti i meccanismi che si occupano di questa parte dell’erogazione sono compresi nella **testata** di un acceleratore lineare (Figura 23), che consiste in una spessa cella di materiale schermante ad alta densità, come piombo, tungsteno o loro leghe. Al suo interno troviamo:

- target;
- flattening filter;
- collimatori;
- scattering foils (lamine a dispersione);
- luce e telemetro;
- camera monitor;
- eventuali filtri aggiuntivi.

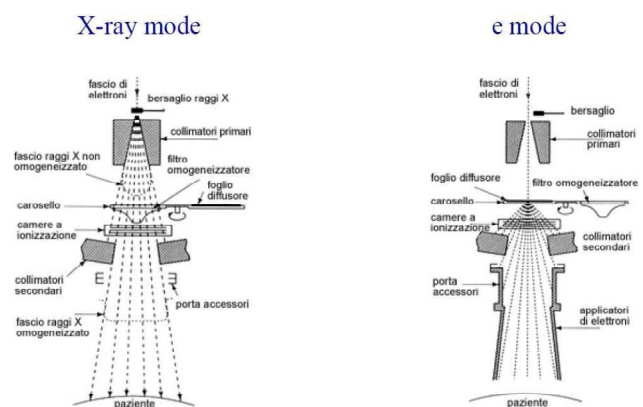
Figura 24. Due diverse rappresentazioni della testata del LINAC, in modalità raggi X o elettroni

Il **target** è costruito con un materiale ad alto numero atomico, come il tungsteno W (Z = 74): esso è raffreddato, e sufficientemente spesso in modo da assorbire la maggior parte degli elettroni incidenti. E’ necessario soltanto per la produzione di raggi X, quindi viene rimosso dal cammino del pencil beam quando si utilizza direttamente il fascio elettronico per i trattamenti.

I raggi X prodotti per “bremsstrahlung”, dato il range di energie in gioco (MeV), hanno come direzione privilegiata quella “in avanti”. Ma cosa significa il termine *bremsstrahlung*, che abbiamo già usato diverse volte? Letteralmente radiazione di frenamento, ed è la radiazione emessa da particelle cariche quando subiscono una forte accelerazione o decelerazione: ciò avviene tipicamente quando le particelle vengono scagliate contro un bersaglio metallico (per evitare che fonda esso è messo in continua rotazione e raffreddato ad acqua); poiché gli elettroni sono molto più leggeri dei protoni, il bremsstrahlung elettronico è il più comune.

Secondo le quattro equazioni fondamentali di Maxwell, le cariche accelerate emettono radiazione elettromagnetica e, se l'energia degli elettroni bombardanti è sufficientemente alta, si ha che la radiazione emessa si trova nella regione dei raggi X dello spettro elettromagnetico. Per lo spettro continuo di bremsstrahlung ottenuto da particelle accelerate da una differenza di potenziale *V*, vale la seguente relazione:

$$eV = h\,c\,/\,\lambda_{min}\,, \tag{5-1}$$

dove - e è la carica dell'elettrone, V è la tensione corrispondente all'energia delle particelle incidenti, h è la costante di Planck (h = 4.13563 $\times 10^{-15}$ $eV{\cdot}s$, essendo 1 eV = 1.60218 $\times 10^{-19}$ J), c è la velocità della luce e λ_{min} la lunghezza d'onda minima possibile della radiazione di frenamento, che sarà così caratterizzata da una distribuzione continua di radiazione che diviene più intensa e si sposta verso le frequenze maggiori con l'aumentare dell'energia degli elettroni bombardanti.

A questo spettro continuo si sovrappongono anche singole righe, poiché può capitare che gli elettroni bombardanti facciano fuoriuscire elettroni dagli strati atomici più interni del bersaglio, e il rapido riempimento di queste lacune, da parte di elettroni degli strati superiori, produce raggi X caratteristici per ogni atomo.
Come abbiamo visto finora, il LINAC accelera particelle cariche attraverso onde elettromagnetiche ad alta frequenza: questi acceleratori sono in grado di produrre fasci sia di elettroni che di fotoni: è proprio nella testata che si decide se il fascio di elettroni accelerato debba essere convertito in un fascio monocromatico di elettroni o di fotoni.
I tipici acceleratori sono in grado di produrre fasci di fotoni con potenziale nominale di accelerazione pari a 6 MV, 15 MV e 18 MV e fasci di elettroni da 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV, 16 MeV e 20 MeV: per ottenere le energie inferiori si modifica la frequenza dell'onda.
La scelta di una terapia con elettroni o con raggi X dipende esclusivamente dalla posizione del tumore da trattare; gli elettroni vengono utilizzati per patologie superficiali, in quanto erogano la dose in superficie, mentre i raggi X arrivano molto più in profondità.
Perché l'intensità del fascio risulti uniforme sul campo solitamente viene usato un **flattening filter** (filtro omogeneizzatore) che viene inserito nel fascio di raggi X per ottenere una intensità uniforme su tutto il campo di irradiazione: è un oggetto a forma di campana (maggiore al centro e degradante verso i bordi) costituito di un materiale assorbente (generalmente tungsteno) che ha il compito di attenuare il fascio garantendo una distribuzione di dose omogenea (nel caso di trattamenti con elettroni viene escluso dal cammino del fascio).

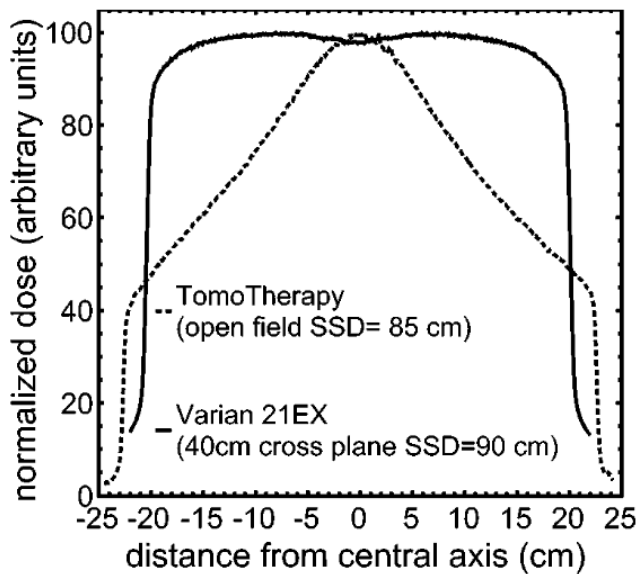



Figura 25. Mostra la differenza tra i profili del fascio lungo l'asse X a campo aperto per TomoTherapy e per un Varian21EX (LINAC standard) con campo di 40 cm: entrambi i profili sono rilevati a 10 cm di profondità, e risulta evidente l'effetto dato dalla presenza del flattening filter nel Varian

I fasci di elettroni, invece, escono dalla sezione acceleratrice con un diametro di circa 3 mm, troppo stretto per l'impiego clinico. Per allargare la sezione del fascio, gli elettroni vengono fatti diffondere attraverso il passaggio in ***scattering foils***, sottili foglietti metallici di rame, alluminio o piombo, di spessore tale da minimizzare la possibilità che gli elettroni siano soggetti a bremsstrahlung (la maggior parte degli elettroni viene scatterata, anche se una piccola produzione di raggi X di frenamento esiste e contamina il fascio).

5.1.4.1 Flattening filter per diverse energie di fotoni

I fasci di fotoni sono invece prodotti per bremsstrahlung degli elettroni che vengono fatti incidere su un materiale ad alto numero atomico (il tungsteno appunto, Z = 74), sufficientemente spesso da poter assorbire buona parte degli elettroni incidenti. In questo modo, l'energia degli elettroni è convertita in uno spettro continuo di raggi X, il cui massimo coincide con l'energia degli elettroni incidenti: l'energia media dei fotoni è approssimativamente uguale a 1/3 del massimo.

A energie dell'ordine del MeV, come detto in precedenza la principale direzione di radiazione di bremsstrahlung è in avanti, quindi negli acceleratori più semplici il bersaglio (*target*) è fisso e la struttura accelerante è coassiale con i raggi X emergenti (cioè è parallela alla direzione di volo degli elettroni, così da non rendere necessario deviarli) e perpendicolare all'asse cranio-caudale del paziente.
Tuttavia per energie sopra i 6 MeV, la lunghezza del tubo dell'acceleratore è tale da rendere questa soluzione impraticabile. Al fine di portare il fascio di fotoni a irradiare il paziente da ogni angolo, è necessario deviare gli elettroni del fascio approssimativamente di 90°: questo è facilmente ottenibile con l'utilizzo di **magneti deflettenti (o *bending magnets*)**.

5.1.4.2 Controllo e conformazione del fascio

Il compito di monitorare la qualità del fascio, cioè controllare se il fascio è omogeneo e simmetrico, è eseguito da **due camere monitor**, camere a ionizzazione multicanale, piatte, a trasmissione (di solito camere a piatti piani paralleli). Il fascio, dopo aver passato un sistema di collimatori primari fissi ed i vari scattering foils e flattening filters, incide sulle camere monitor.
La funzione di queste camere è di monitorare la "dose rate" (dose integrata), e la simmetria del campo (dose ai bordi). Le camere sono sigillate in modo che la loro risposta non venga influenzata da cambiamenti di temperatura e pressione. La lettura della dose integrata è quella che comanda, in condizioni normali, l'interruzione dell'irradiazione.
Ognuna di esse è divisa in quattro settori, due interni e due esterni: tramite i soli settori interni si misura la dose erogata dall'acceleratore, mentre tutti i quattro settori di entrambe le camere sono utilizzati per monitorare la simmetria e l'omogeneità del fascio.
Tipicamente queste camere a ionizzazione sono fatte di mica (un tipo di fillosilicato) o di Kapton (pellicola poliimmide), e hanno uno spessore di qualche decimo di millimetro ognuna, tali quindi da perturbare solo minimamente il fascio di radiazione: i segnali delle camere monitor sono utilizzati come input di un sistema di bobine chiamate *focusing coils* e *steering coils*, che riportano il fascio di fotoni al proprio posto qualora esso non incida sul target in maniera ottimale.

5.1.4.3 Sistema di collimatori

Al di sopra e al di sotto delle camere monitor sono presenti due collimatori fissi, collimatore Primario e Secondario; essi sono costituiti di materiale ad alta densità e alto Z, in grado di schermare il fascio, definendone la massima dispersione angolare. Subito sotto il collimatore secondario si trovano due collimatori Mobili, perpendicolari tra di loro: ognuno di questi è costituto da due blocchi (*jaws*) di tungsteno che si allontanano o si avvicinano, pilotati da un computer, secondo le dimensioni per il campo volute. Tramite questo sistema è possibile creare campi simmetrici o asimmetrici, rettangolari o quadrati, di dimensioni minime, massime o intermedie (MIN = 0.5×0.5 cm^2, MAX = 40×40 cm^2). Per aiutare l'operatore nel posizionamento del paziente sul lettino, per le tecniche a fasci sia di raggi X che di elettroni, un indicatore luminoso (**telemetro**)

Figura 26. Gantry e componenti della beam line, in una schematica vista frontale dell'apparato

proietta sul paziente la dimensione del campo e la distanza dalla sorgente.

5.1.4.4 La “beam line” (linea di luce)

La struttura portante della macchina per radioterapia è un anello circolare sul quale ruota il gantry, di diametro pari a 85 cm.

Il sistema TomoTherapy HI-ART è sostanzialmente una macchina a raggi X di singola energia prodotti per bremsstrahlung (radiazione di frenamento, emessa da particelle cariche quando subiscono un'accelerazione o una decelerazione) di elettroni incidenti su un bersaglio (realizzato in W) avente spessore tale da arrestarne la maggior parte, convertendo la loro energia in uno spettro continuo di fotoni. Inoltre osserviamo che il target è fisso rispetto all’asse del fascio, e che la dimensione del fascio di elettroni incidente sul target è di 1 mm.

Di notevole importanza è anche la presenza di un **electron-stopper** che limita poi gli effetti dovuti agli elettroni diffusi a livello della testata e non coinvolti nella produzione del fascio terapeutico.

5.1.5 Caratteristiche principali

Siamo ora in grado di riassumere tutte le caratteristiche fondamentali di un Acceleratore Lineare installato un un’apparecchiatura per tomoterapia, prima di approfondire in maniera dettagliata il sistema di collimatori caratteristico, appunto, di questa tecnica così “rivoluzionaria”.

Figura 27. Schematizzazione di un acceleratore lineare

Tutti gli attributi essenziali sono:

- Modalità di erogazione del fascio con i soli fotoni X, con il target di tungsteno sempre presente in posizione fissa.
- Dimensioni della macchia focale: diametro di circa 1.5 mm.
- Energia (nominale) del fascio durante il trattamento: il fascio di fotoni X è caratterizzato da uno spettro di energia convenzionale di 6 MV che corrisponde a una energia media equivalente di 1.5 MeV.
- Energia (nominale) del fascio usato per l’Imaging: il fascio di fotoni X è caratterizzato da uno spettro di energia convenzionale di circa 3 MV che corrisponde a una energia media equivalente di 1 MeV.
- Cadenza di impulsi (massima): 300/s.
- Raffreddamento: ad acqua tramite circuito chiuso sigillato che dissipa calore nell’ambiente.
- Assenza di “flatness filter” (filtro equalizzatore del profilo del fascio).
- Rendimento o intensità di dose: circa 850 MU/min.
- Camere a ionizzazione (per calcolo unità monitor): 3.
- Distanza Sorgente - Asse di rotazione (SAD - Source to Axis Distance): 850 mm.
- Movimento relativo della sorgente (rispetto al riferimento piano porta-paziente): elicoidale.
- Velocità di rotazione durante il trattamento: 1 - 10 giri /min.

- Volume di trattamento (max): cilindro con 40 cm di diametro e 160 cm di altezza.
- Materiale dei collimatori principali: lega contenente il 95 % di tungsteno.
- Dimensioni (all'isocentro) del fascio erogato dai collimatori principali: 40 cm (lungo l'asse X-IEC, latero laterale); 1 (opzionale) - 2.5 - 5 cm (lungo l'asse Y-IEC cranio caudale).
- Forma dei collimatori principali: a conchiglia per ottenere il massimo effetto schermante con la massima compattezza e riduzione del peso.
- Spessore di schermatura dei collimatori primari: 23 cm (lungo l'asse Z-IEC, antero posteriore).
- "Beam stopper" (del fascio primario): costituito da uno strato di Pb (piombo) di spessore di 14 cm.
- Leakage dei collimatori primari chiusi: 0.01 % (negli acceleratori tradizionali è dell'ordine dello 0.1 %).
- "Beam hardener" (filtro di indurimento): seleziona le energie più elevate, schermando i contributi a bassa energia, inutili ai fini terapici.

Dalla considerazione dei dati precedenti si può osservare che:

- La macchia focale di diametro di 1.5 mm determina una riduzione della penombra di irradiazione e un miglioramento della qualità d'immagine.
- L'energia convenzionale dello spettro di emissione di 6 MV è quella più indicata per effettuare trattamenti di IMRT: nella maggior parte dei casi, infatti, le tecniche di IMRT, effettuate con acceleratori tradizionali, usano un fascio radiante di energia di 6 MV.
- L'ampiezza del fascio lungo la direzione Y è determinata dalla posizione di una coppia di jaws mobili (*ganasce mobili*), per una dimensione di campo massima di 40 (X) × 5 (Y) cm^2. Lateralmente il fascio viene quindi modulato da un MLC (paragrafo 6.2) di 64 lamelle (32 per lato), completamente aperte o completamente chiuse, dello spessore di 10 cm e di ampiezza 0.625 cm proiettata all'isocentro.
- Il gantry ruota con una velocità costante durante il trattamento, con un periodo tra i 10 e i 60 secondi, il tempo minimo per ogni proiezione risulta quindi essere di 196 ms.
- Le fluenze vengono prodotte variando la frazione di tempo per la quale ogni lamella è aperta e vengono caratterizzate attraverso un fattore di modulazione, vale a dire attraverso il rapporto del massimo tempo di apertura delle lamelle sul tempo medio di apertura delle stesse (le lamelle non aperte oltre il margine della proiezione del campo, vengono escluse dalla media).
- La modulazione varia solidalmente con l'angolo di rotazione del gantry, così da fornire un totale di 51 proiezioni per rivoluzione, ciascuna separata da un angolo di 7.06°. Per ogni posizione si hanno 64 possibili configurazioni di fascio (*beamlets*), una per ogni lamella del MLC. Per ogni rotazione del gantry si hanno così 3264 beamlets. Il passaggio da una configurazione all'altra avviene in meno di 25 ms, e corrisponde a una erogazione del fascio continua.
- Il fattore di modulazione massimo per l'erogazione viene specificato durante la creazione del piano di trattamento. Un livello di modulazione maggiore richiede *pitch* inferiori che portano a tempi di trattamento complessivamente maggiori, ma con una corrispondente migliore risoluzione assiale della dose.
- È di fondamentale importanza risottolineare l'assenza del filtro equalizzatore per quanto concerne un complesso di un LINAC installato in un'apparecchiatura per tomoterapia, in conseguenza del fatto che il macchinario è costruito per l'erogazione IMRT, e l'assenza di tale filtro permette la somministrazione di valori di dose superiore agli 8 Gy/min (richiamo alla formula 2-12, paragrafo 2.5.1) all'isocentro. Le macchine HI-ART non montano flattening

filters giacché l'unica modalità di irradiazione che le caratterizza è quella a modulazione di intensità, e non è quindi necessario rendere uniforme la fluenza in uscita dalla sorgente. Ciò permette di ottenere un dose rate più elevato, così da ridurre i tempi di trattamento.

Nel caso sia richiesto un profilo di fascio perfettamente piatto (solitamente ottenuto con l'utilizzo del flattening filter), questo può essere ottenuto mediante il successivo collimatore multi-lamellare. Questa assenza consente inoltre un dose-rate elevato (variabile fra 800 cGy/min e 1000 cGy/min), una maggiore purezza del fascio (in soli fotoni senza contaminazioni di componenti elettroniche) e uno spettro di energia che si mantiene costante fra le parti centrali e quelle più esterne del fascio.

- La SAD (*Source to Axis Distance*) - di 85 cm - è inferiore a quella degli acceleratori lineari tradizionali, che normalmente è 100 cm, e quindi consente di ottenere un dose-rate più elevato all'isocentro.
- La struttura è perfettamente equilibrata, e poggiata solidamente al pavimento.
- Il peso dei collimatori primari è contenuto: è sempre indesiderabile avere un grosso peso su un sistema rotante. In questo caso il peso è perfettamente equilibrato da una schermatura di piombo, posizionata in maniera solidale e contrapposta: questo beam stopper, come rilevato precedentemente, consente anche di eliminare le barriere primarie della sala di trattamento.

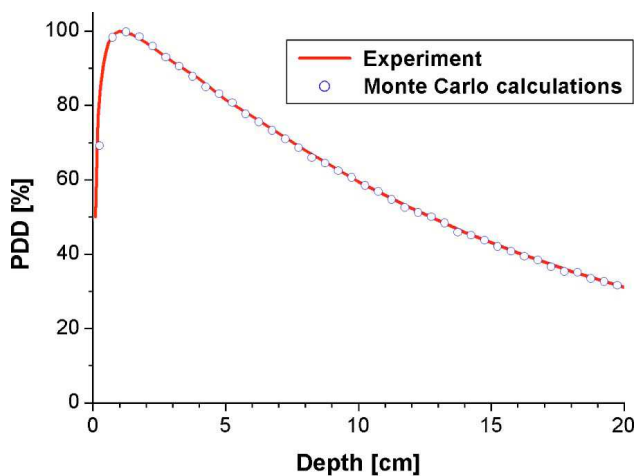
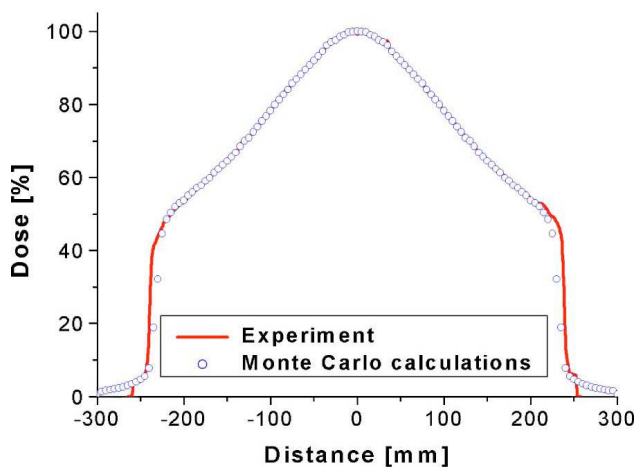



Figura 28. Comparazione fra i calcoli di Montecarlo e le misurazioni riportate nell'asse centrale, della percentuale di profondità di dose (percent depth dose – PDD) e dei profili trasversali. La camera di ionizzazione è stata utilizzata per misure di profondità di dose e i film per i profili. L'errore statistico delle simulazioni di Montecarlo è risultato inferiore all' 1 % in entrambi i casi.

Approfondiamo ora una delle parti più innovative che rendono il sistema TomoTherapy HI-ART così esclusivo.

La produzione di campi di radiazione che non siano semplicemente quadrati o rettangolari richiede la presenza del collimatore multi-lamellare (MLC): esso quindi svolge un ruolo fondamentale nella tecnica utilizzata dalla tomoterapia, l'IMRT.

Spesso esso è posto sotto ai collimatori secondari, ma in altri acceleratori si possono avere diverse configurazioni: per esempio in alcuni, il MLC sostituisce direttamente i collimatori secondari.

5.2 MLC – Multi-Leaf Collimator

Figura 29. Multi-Leaf Collimator

Fino ad ora abbiamo capito e spiegato come si produce il fascio di particelle (fotoni o elettroni) ad opera dell'acceleratore lineare: il fascio stesso passa poi attraverso il sistema di collimatori variabili, che ha il compito di definire il campo di trattamento.
Per un fascio X si hanno due coppie di blocchi di tungsteno, detti "jaws", attraverso i quali si ottengono tutti i campi quadrati e rettangolari fino a 40 x 40 (in genere).
Per i fasci di elettroni il discorso è differente: lo scattering dei collimatori è consistente, quindi una minima differenza nell'apertura dei collimatori variabili produrrebbe un significativo cambiamento dell'output, che dipende così fortemente dall'area dei collimatori. Si hanno quindi dei collimatori fissi che si attaccano alla testata (applicatori o coni).
Negli acceleratori recenti vi sono particolari collimatori multi-lamellari (MLC) caratterizzati da molte lamelle (ad esempio due banchi da 40 lamelle ciascuno), controllati e mossi da motorini elettrici: questo ulteriore sistema di collimatori permette l'uso di un numero maggiore di campi sagomati (più restrittivi rispetto a quelli quadrati e rettangolari) che contribuiscono alla riduzione della dose ai tessuti sani. Questo è sicuramente uno dei più importanti, se non il più importante, miglioramento introdotto dal sistema HI-ART.

5.2.1 Isocentro e filtri aggiuntivi

Servono a modificare l'intensità del fascio all'interno del campo (per compensare ad esempio una non uniformità dello spessore del paziente).
Questi filtri aggiuntivi possono essere ottenuti in tre modi:

- attraverso vari tipi di cunei attenuatori con diversi angoli al vertice a seconda delle esigenze;
- con un unico filtro motorizzato con angolo di 60° che viene mantenuto all'interno del campo per una frazione del tempo di irraggiamento;
- muovendo un collimatore verso l'altro durante l'irraggiamento (filtro dinamico).

Inoltre si possono inserire "blocchi d'ombra", che modificano la forma del campo adattandola a quella del target da irradiare: essi sono situati al di sotto del collimatore, focalizzati alla sorgente, in piombo o tungsteno, di spessore variabile da 7 a 10 cm, e riducono la trasmissione di raggi X a non meno del 2 %.
Inoltre, poiché i raggi X sono prodotti a varie profondità nel bersaglio vanno incontro all'attenuazione in diverse misure: infatti l'attenuazione è molto più rilevante per i fotoni provenienti da profondità maggiori che per quelli che provengono dalla superficie del bersaglio. Questo effetto è detto "*heel effect*". Il problema si può comunque minimizzare utilizzando un filtro compensatore in alluminio, piombo o cera, conformato direttamente sul paziente (inserito a non meno di 20 cm dalla pelle).
Spieghiamo ora, in modo semplice e conciso, un altro concetto importante già menzionato più volte, l'*isocentro*: il gantry, contenente l'intera testata con tutti i suoi componenti, ruota attorno ad un asse di rotazione orizzontale; l'asse centrale del fascio, che viene quindi a coincidere con l'asse dei collimatori, si viene così a muovere su un piano verticale. L'isocentro altro non è che il punto di intersezione fra l'asse di rotazione del gantry e l'asse dei collimatori. Ma torniamo al nostro MLC.

5.2.2 Collimatore Multi-Lamellare

Figura 30. Schema dell'apparato di collimazione e controllo del fascio in un LINAC

Dalla metà degli anni '60 si è capito l'importanza dei collimatori nella pratica radioterapica: l'MLC che ritroviamo oggi è frutto di numerosi studi e miglioramenti, che hanno portato appunto all'ottenimento di questo collimatore, composto di due banchi di lamelle (32 per lato), completamente aperte o chiuse, sistemate simmetricamente rispetto all'asse del fascio, la cui posizione può essere selezionata indipendentemente (vedi figura 29).

Le lamelle devono essere sufficientemente spesse (spessore sull'asse Z-IEC di 10 cm, ampiezza proiettata all'isocentro di 0.625 cm) da attenuare la radiazione, e abbastanza sottili (larghezza sull'asse X-IEC) in modo da avere una buona risoluzione spaziale nella direzione perpendicolare al movimento delle lamelle; per esempio, nell'acceleratore lineare *Varian 2100*, ciascuna lamella è costituita da un parallelepipedo di tungsteno spesso 10 cm e largo 5 mm (10 mm all'isocentro), in modo da schermare il fascio.

In generale si hanno due possibilità di posizionamento delle lamelle dell'MLC: *single focused* e *double focused*.

Nel caso di *single focused*, le lamelle scorrono lungo un piano perpendicolare all'asse del fascio e le punte hanno una forma arrotondata. Questa conformazione diminuisce un po' la penombra, rendendola indipendente dalla posizione della lamella rispetto alla sorgente, ma provoca l'incurvamento delle isodosi.

Nel caso *double focused*, le lamelle sono sistemante su un arco di circonferenza che ha come centro la sorgente: in questo modo il fascio risulta essere tangente al lato della lamella.

L'accuratezza nel posizionamento delle lamelle, parametro molto importante per un corretto ed efficace funzionamento di tutto il sistema di collimatori, è determinata dalla precisione con cui il sistema elettronico controlla la loro posizione, ed è di ≈ 1 mm. Ciascuna lamella, pilotata da un sistema computerizzato, si muove in modo del tutto indipendente, con una velocità massima di 2.5 cm/s e con una precisione di 1 mm; questa caratteristica consente la creazione di campi di forma qualsiasi.

Per ridurre il passaggio di radiazione tra le lamelle, lo spazio tra le lamelle viene ridotto al minimo indispensabile: bisogna però contemporaneamente permettere un agevole movimento di queste ultime, che perciò non possono essere poste a contatto (anche perché la loro "unione" risulterebbe completamente inutile). Le lamelle sono per questo progettate in modo che s'incastrino fra loro lateralmente con i due tipi di incastro esistenti più comunemente usati: lo *step* e il *tongue and groove*, visibili in Figura 31.

Figura 31. Profilo delle lamelle: a sx lo STEP, a dx il TONGUE AND GROOVE

Nonostante lo spazio tra le lamelle sia minimo (come desiderato), avviene comunque un passaggio di radiazione tra di esse. La trasmissione statica delle lamelle si può dividere in due tipi di trasmissione: l'*inter-leaf leakage*, la trasmissione tra la lamella, e l'*intra-leaf leakage*, la trasmissione attraverso due lamelle contigue dello stesso banco. Questa trasmissione provoca un aumento di dose al paziente nei punti esterni all'area modulata del campo, oltre ad un debole allargamento della penombra: questi concetti sono illustrati qualitativamente in Figura 32.

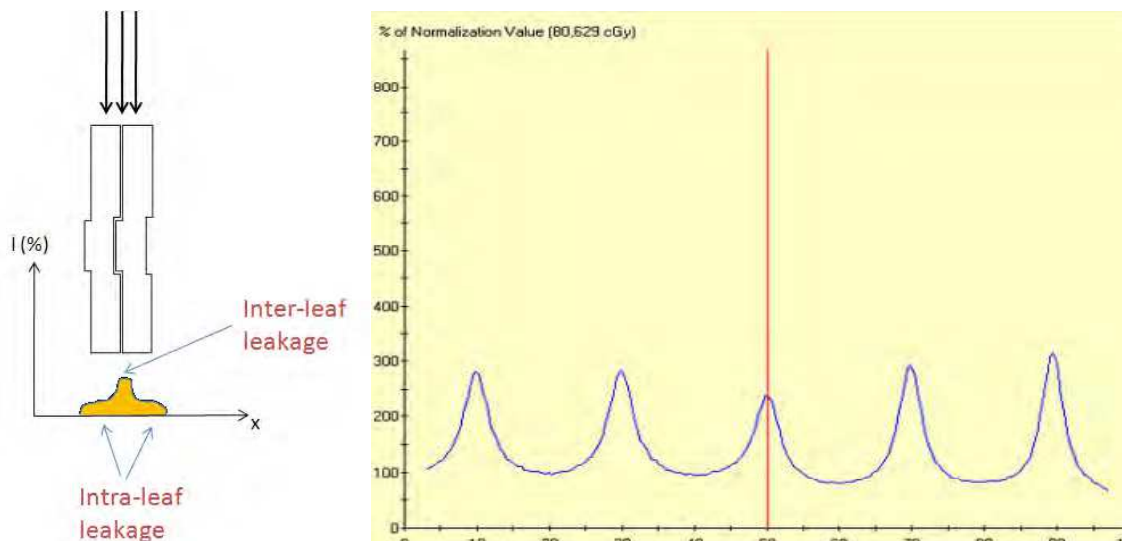



Figura 32. A sx l'illustrazione del concetto di intra-leaf e inter-leaf leakage. A dx un grafico che mostra una rilevazione quantitativa di questo effetto per un collimatore Varian Millennium 120M a 60 coppie di lamelle tongue and groove

Possiamo così riassumere le principali caratteristiche, che sono:

- Tipo: binario (con lamelle aperte o chiuse), ossia costituito da 2 serie di lamelle che possono aprirsi e chiudersi velocemente in modo da far passare o bloccare la radiazione, e dividere così il fascio radiante in tanti piccoli campi (beamlet o beam element).
- Movimentazione delle lamelle: ad aria compressa.
- Direzione del movimento delle lamelle: direzione dell'asse Y-IEC.
- Segmenti di arco di irradiazione: 51, ogni 7° dell'angolo giro totale compiuto dal gantry (paragonabili ad altrettante porte d'ingresso).
- Definizione di beamlet: fascio elementare determinato dal movimento della lamella, che passa dalla posizione chiusa alla posizione aperta e nuovamente alla posizione chiusa; la più elevata intensità di fluenza del beamlet si ha quando si apre la lamella all'inizio del segmento di arco e si chiude alla fine del segmento di arco; la più bassa intensità di fluenza del beamlet si ha quando si apre la lamella prima della metà del segmento di arco e si chiude appena superata la metà del segmento di arco.
- Geometria delle lamelle: "*Tongue and Groove*" (ossia con speciale scanalatura di scorrimento che impedisce la radiazione di fuga fra le lamelle), con sovrapposizione della scanalatura di 150 μm.
- Numero lamelle: 64.
- Larghezza delle lamelle (nominale) nella direzione dell'asse X-IEC: 0.625 cm all'isocentro.
- Spessore di schermatura delle lamelle nella direzione dell'asse Z-IEC: 10 cm.
- Materiale delle lamelle: lega di tungsteno (percentuale di tungsteno in lega > 95 %).

- Leakage < 0.2 % fuori dal campo, < 0.5 % nel campo.
- Tempo massimo totale di apertura-chiusura: < 50 ms.
- Tempo massimo effettivo di apertura-chiusura < 25 ms per fascio di 5 cm.
- Tempo massimo di latenza delle lamelle < 25 ms.
- Velocità di movimentazione lamelle: 200 cm/s.
- Numero medio di fasci elementari (beamlet) per PTV di 10 x 10 x 10 cm^3: 25000.
- Tipo di irradiazione: elicoidale a 360°.
- Precisione dell'allineamento componenti meccaniche: sorgente, MLC, Gantry, MVCT: 1 mm.
- Sincronizzazione dei movimenti dei componenti meccanici: MLC, Gantry, Lettino: 1 mm.

Le principali considerazioni che si possono fare su queste proprietà del MLC sono:

- La sequenza di movimentazione delle lamelle è calcolata da un programma di ottimizzazione gestito dal software e determina, durante l'erogazione del fascio radiante, una distribuzione di dose che si adatta perfettamente alla forma del volume tumorale e diminuisce drasticamente nei tessuti sani (obiettivo principale del sistema di collimatori multi-lamellari).
- Thomas Rockwell Mackie, assieme alla sua équipe, ha presentato una descrizione dettagliata contenente la giustificazione della scelta della larghezza all'isocentro delle lamelle: lo spessore di 10 cm della lamella (lega con 95 % tungsteno) riduce il leakage del MLC a valori inferiori allo 0.3 % *intra-leaf*, e inferiori allo 0.5 % *inter-leaf* (in quelli convenzionali normalmente è compreso fra 1.5 e 3.5 %). Inoltre il MLC della T. E. non ha la radiazione di fuga causata dalla chiusura contrapposta delle lamelle, tipica dei MLC tradizionali.
- Un'altra squadra di ricercatori guidati da Shepard hanno dimostrato che la larghezza di 6 mm consente una migliore omogeneità di dose e una maggiore "*avoidance*" rispetto a una lamella di larghezza 10 mm, e si dimostra che non vi è alcun beneficio nel ridurre la larghezza delle lamelle a 2 mm.
- Operativamente il sistema funziona nel seguente modo: HI-ART usa 51 segmenti di arco per rotazione ed ha 64 lamelle. La lamella transita attraverso lo spessore del fascio in meno di 20 ms. Il fascio rotazionale vede quindi ciascun bersaglio con una sovrapposizione che va da 2 a 5 rotazioni (a seconda del *pitch*), cioè da 100 a 250 possibili segmenti di arco, con 100 possibili livelli di intensità. Tipicamente vengono erogati per ogni bersaglio un numero di beamlet che varia attorno ai 10000 (ad esempio 150 archi x 64 beamlet). Questa possibilità di modulazione è unica fra i sistemi a irradiazione con fasci esterni, ed è utile per mantenere distribuzioni di dose omogenee al volume bersaglio ed evitare i tessuti normali circostanti, qualsiasi sia la forma della lesione

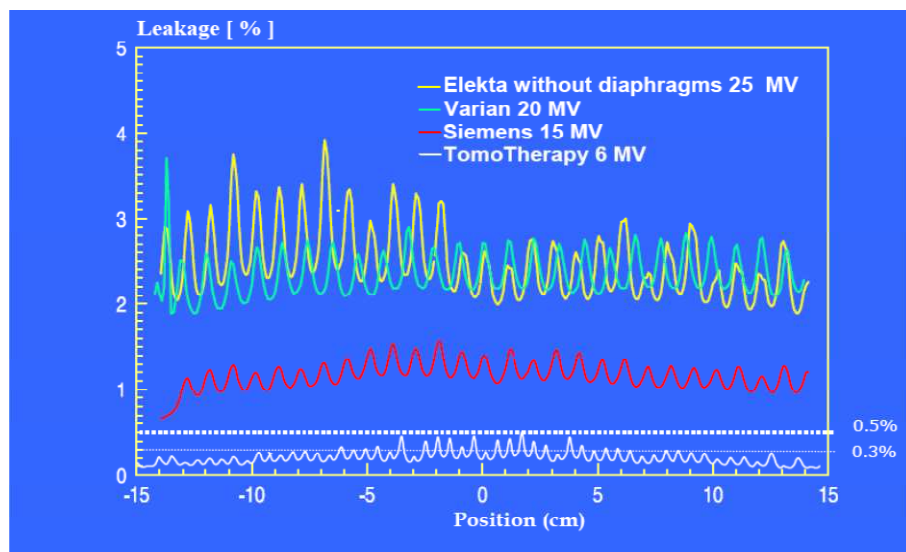
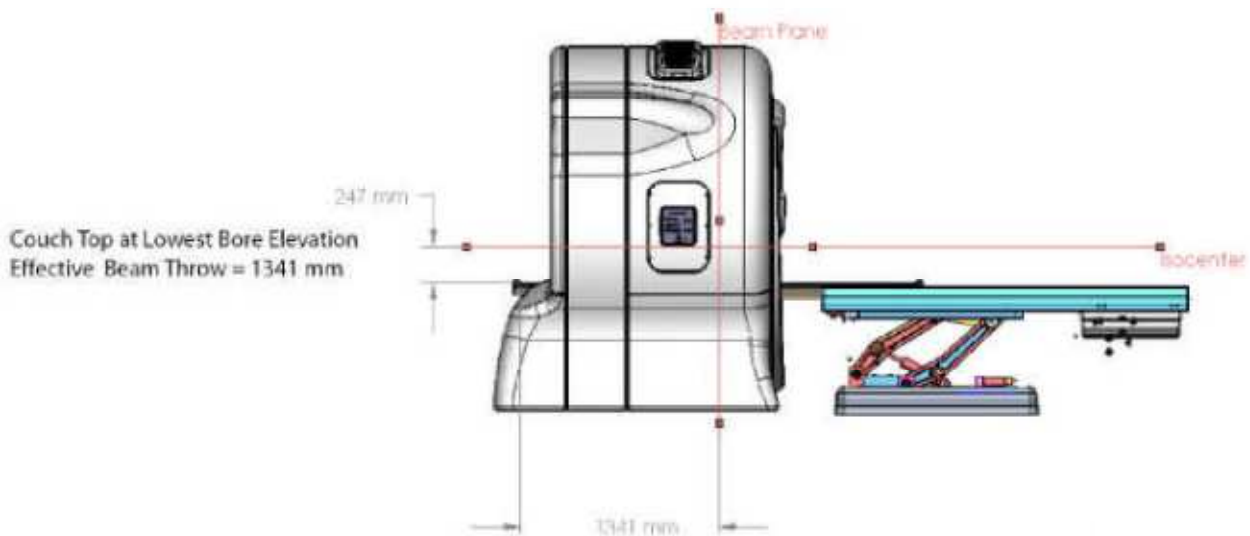



Figura 33. Confronto fra la radiazione di fuga del MLC del sistema HI-ART con quella dei MLC degli acceleratori lineari convenzionali

tumorale, anche la più complessa ed anche con lesioni multiple.

- Lo spessore delle lamelle di 10 cm e il fatto che non vi siano lamelle contrapposte riduce notevolmente il leakage, che è < 0.2 % fuori campo, < 0.5 % nel campo; esso è migliore di quello dei MLC convenzionali che normalmente è compreso fra 1,5 e 3 % (vedi Figura 33).

5.3 Il lettino di trattamento

Figura 34. Tabletop of couch

Passiamo ora all'altra grande innovazione che la tomoterapia introduce con il suo macchinario: il lettino *High Performance* di ultima generazione, particolarmente "mobile" appunto.

Per comprendere appieno le funzionalità del lettino risulta utile stabilire e definire una volta per tutte un sistema tridimensionale di assi (terna x, y, z) che ci aiuterà a capire a quale direzione si riferiranno gli spostamenti.

La novità che salta subito all'occhio è la traslazione che è in grado di compiere il lettino porta-paziente: come ampiamente anticipato, il lettino trasla attraverso l'apertura (bore) del gantry nella direzione Y cranio-caudale, "causando" il moto elicoidale caratteristico della terapia.

Figura 35. Sistema di assi di riferimento tridimensionale

L'avanzamento del lettino per unità di rotazione è variabile, e consente così diversi livelli di sovrapposizione tra i fasci erogati a ogni rotazione in corrispondenza della stessa rotazione del gantry: il parametro che quantifica tale sovrapposizione è il *pitch* (già menzionato in precedenza), utilizzato anche nei sistemi CT a spirale, dato dal rapporto tra lo spostamento del lettino per unità di rotazione e l'ampiezza trasversale del campo all'isocentro.

Il valore del parametro pitch varia, ed è compreso tra zero e uno ($0 < pitch < 1$): i due casi limite producono la sovrapposizione completa (valore del parametro nullo corrispondente alla

configurazione del lettino fermo), e la generazione di fasci contigui non sovrapposti (valore di pitch unitario). Si è verificato che i migliori valori per questo parametro sono quelli che risultano dal rapporto tra 0.86 e un numero intero maggiore o uguale a 1: un valore di pitch molto spesso utilizzato è 0.86/3 = 0.287.

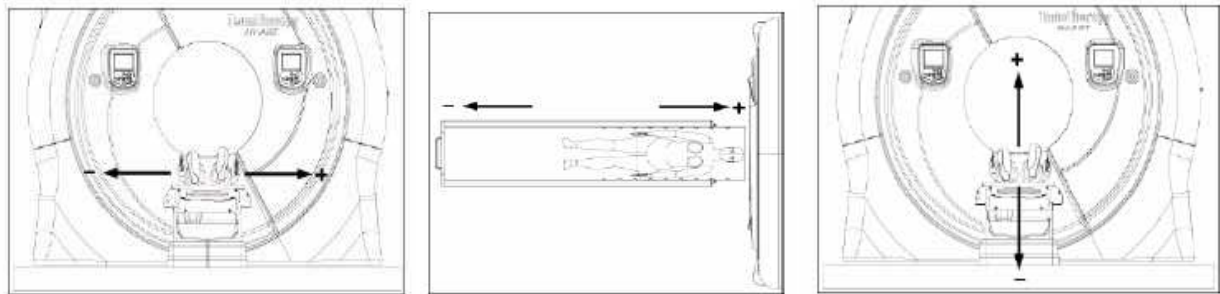



Figura 35a. Correzioni traslazionali: da sx, correzione laterale (X-IEC), longitudinale (Y-IEC) e verticale (Z-IEC)
Figura 35b. Correzioni rotazionali: da sx, beccheggio (pitch), rollio (roll) ed imbardata (yaw)

5.3.1 Componente aggiuntivo: "HexaPOD™"

E' inoltre possibile richiedere un componente aggiuntivo per il lettino di trattamento: esso risponde al nome di "HexaPOD™" (Figura 36) e fa parte della prossima generazione di piattaforme di posizionamento del paziente robotizzate con sei gradi di libertà.

Questo componente è guidato da una telecamera a infrarossi che consente una precisione di posizionamento del paziente elevatissima, con scarto massimo inferiore al millimetro: notevole è anche l'apporto introdotto per quel che concerne il miglioramento del flusso di lavoro clinico e della sicurezza clinica in generale. L'HexaPOD è in grado di rilevare tutti i disallineamenti iniziali che il lettino presenta rispetto ai valori della TC di riferimento: il sistema che lo guida può correggere ogni tipo di errore, sia quelli traslazionali che rispondono ai parametri assiali (x, y, z), sia quelli rotazionali di rollio, beccheggio e imbardata (parametri roll, pitch, yaw). Queste correzioni sono rappresentate nelle Figure 35a e 35b.

Figura 36. Componente aggiuntivo per il lettino di trattamento HexaPOD™

Di seguito sono riportate alcune caratteristiche principali:

- migliore accesso del paziente, con una minore altezza di carico/scarico;
- spazio maggiore per il paziente;
- dispositivo controllato informaticamente dalla postazione dell'operatore (posizionamento di correzione a distanza);
- 6 gradi di libertà (x, y, z, rollio, beccheggio e imbardata);
- precisione sub-millimetrica;
- facilità di comunicazione dell'interfaccia grafica per l'utente (iGuide);
- è specificamente progettato per IMRT, IGRT, SRT (radioterapia stereotassica) e VMAT.

Possiamo quindi riassumere gli attributi fondamentali del lettino High Performance, che sono:

- Materiale del piano porta-paziente: fibra di carbonio.
- Piano porta-paziente: tipo un piatto specifico per radioterapia.
- Portata del lettino: circa 200 kg.
- Massima escursione longitudinale (ad altezza isocentro del sistema): 160 cm.
- Minima escursione del lettino (nella posizione più bassa): 134.1 cm.
- Meccanismo di sollevamento del lettino: tipo "Cobra".
- Escursione (longitudinale) lungo l'asse Y: motorizzata.
- Escursione (in altezza) lungo l'asse Z: motorizzata.
- Escursione (laterale) lungo l'asse X: motorizzata.
- Rotazione del lettino: ottenuta in maniera relativa e automatica variando l'angolo iniziale di partenza dell'acceleratore lineare nel gantry.
- Piano porta-paziente indexed (indicizzato): sul lettino possono essere agevolmente posizionati i più comuni mezzi d'immobilizzazione (paragrafo seguente).

Siamo quindi in grado di constatare che:

- La larghezza massima del fascio a ventaglio (proiettata sull'asse passante per l'isocentro perpendicolare all'asse di rotazione) è 40 cm.
- Si ha quindi la possibilità di irradiare in un cilindro di 40 cm di diametro, e 160 cm di lunghezza: questo permette il trattamento di grandi campi (novità fondamentale rispetto ai vecchi LINAC che avevano il lettino sempre fermo), come il torace e le pelvi con estensioni nodali, differenti metastasi distanti fra di loro in una sola seduta e i trattamenti di TMI (Total Marrow Irradiation).

5.3.2 Sistema di immobilizzazione

Nonostante il lettino altamente tecnologico fornisca la sicurezza necessaria per quanto riguarda la posizione del paziente e la rispettiva accuratezza (millimetrica), questo non è ancora sufficiente.

Figura 37. Immobilizzatore per la testa DispType-S med (maschere termoplastiche)

Per ottenere la maggior precisione possibile dal trattamento radiante è necessario ottenere, per tutte le sedute, la stessa posizione nella quale il paziente dovrà rimanere perfettamente immobile per tutta la durata della seduta.

Per tale ragione si ricorre a dei sistemi "ausiliari" (di uso

comune) di immobilizzazione. Ne esistono di numerosissime forme e fatture, proprio per ovviare all'immobilizzazione in qualsiasi posizione (anche le più strane) che è necessario mantenere per l'irradiazione in un qualche distretto tumorale.
A titolo d'esempio, se il paziente deve essere sottoposto ad irradiazione del distretto testa-collo, sarà immobilizzati attraverso una maschera, il cui calco si ottiene immergendo in acqua calda un sottile foglio di materiale plastico con appositi fori per occhi, naso e bocca: il foglio, reso morbido e malleabile, sarà steso sul viso e ne prenderà la forma. Successivamente la maschera (Figura 37) sarà agganciata lateralmente al lettino di terapia, prima di ogni seduta.

Figura 38. Immobilizzatore "vac-loc total body"; si può ottenere anche per parti del corpo isolate

Nel caso di un trattamento della regione pelvica, le gambe e il bacino potranno essere immobilizzati attraverso un particolare guscio (Figura 38), che si ottiene adagiando gli arti inferiori su appositi contenitori riempiti con una schiuma speciale, che solidifica a contatto con l'aria, prendendo così la forma delle gambe e del bacino.
Altri immobilizzatori usati sempre più frequentemente sono tutti quelli mostrati nella Figura 39.
Esaminiamo ora entrambe le funzionalità che il sistema TomoTherapy ci fornisce: esso infatti funge sia da tomografo computerizzato (TC), sia da unità di trattamento radioterapico vero e proprio.

Figura 39. Vari tipi di immobilizzatori per diverse zone del corpo (da sx: "cqual" per busto e braccia, "carbon fiber head", "combifix" per le gambe e "posirest" senza braccioli)

5.4 Funzionalità come Tomografia Assiale Computerizzata

Lo stesso sistema HI-ART, in tutta la sua gamma di possibili applicazioni, ci permette di assumere una MVCT (Mega Voltage Computed Tomography) delle zone da trattare radioterapicamente. Questo avviene sempre usando lo stesso macchinario e sempre sfruttando lo stesso sistema di assi che l'apparecchiatura ci fornisce per il trattamento vero e proprio: così facendo, oltre ad una questione di comodità e riduzione dei tempi, si migliorano anche l'efficienza e l'accuratezza della terapia, poiché non si passa mai da un macchinario ad un altro.
Le principali caratteristiche di questa funzionalità sono:

- Sorgente radiante: acceleratore lineare con macchia focale di diametro di 1.5 mm.
- Spettro di radiazione di bremsstrahlung con energia convenzionale di circa 3 MV.
- Dose-rate: 2 - 4 cGy/min.
- Velocità massima di rotazione della sorgente radiante: 20 giri/min.
- Precisione dell'isocentro: 1/10 di μm (come nella maggior parte delle TAC a spirale).
- Spessore del fascio a ventaglio (lungo la direzione Y-IEC, cranio-caudale): 2 - 4 - 6 mm.

- Larghezza del fascio a ventaglio all'isocentro (lungo la direzione X-IEC): 40 cm.
- Volume di visualizzazione: cilindro di diametro 40 cm e lunghezza di 160 cm.
- Campo di vista: FOV (Field Of View): 40 cm.
- Diametro del vano d'accesso paziente: 85 cm.
- Tempo di acquisizione, ricostruzione dell'immagine e visualizzazione: 2 - 5 secondi per strato.
- Tipo di rivelatori: camere di ionizzazione con riempimento allo Xenon.
- Geometria dei rivelatori: disposti ad arco su una lunghezza di 120 cm (in direzione dell'asse X) e una profondità di 10 cm (in direzione dell'asse Y).
- Numero di rivelatori: 764 in posizione contrapposta alla sorgente radiante (utilizzati in media circa 500), disposti su un arco di larghezza 120 cm (lungo l'asse X) e profondità di 10 cm (lungo l'asse Y).
- Distanza dalla sorgente dei rivelatori: 85 + 50 cm = 135 cm..
- Geometria dell'imaging: a spirale con sorgente dotata di movimento relativo elicoidale rispetto al piano porta pazienti.
- Risoluzione ad alto contrasto: 1.6 mm (con matrice 512 x 512 pixel), con FOV 40 cm (con massima dose d'irradiazione di 3 cGy).
- Contrasto con il tessuto molle: 3 % per oggetti di 30 mm (con massima dose d'irradiazione di 3 cGy).
- Dose media proiettata sul paziente per l'imaging tomografico: da 0.5 a 3 cGy.
- Rapporto fra la densità elettronica e numero di TAC: lineare per tutte le densità incluse le parti a elevato Z (ossa).

Più dettagliatamente si può specificare che:

- L'acceleratore lineare ruota nell'anello del gantry di una TAC e quindi ha una precisione all'isocentro che è dell'ordine di 1/10 di μm, necessaria per evitare artefatti sull'immagine TAC.
- Utilizzando lo stesso asse del fascio, sia durante l'acquisizione dell'immagine sia durante l'irradiazione, si ha una maggiore precisione dell'Image Guidance (tecnica IGRT) e si è più sicuri che "*quello che si vede è effettivamente quello che si tratta*".
- L'efficienza quantica dei rivelatori allo Xenon è un 25 % superiore a quella degli EPID (Electronic Portal Imaging Device) tradizionali. I rivelatori sono delle camere di ionizzazione con pareti di separazione costituite da lamine sottili di tungsteno. Gli eventi di scattering di fotoni contro queste pareti di separazione generano elettroni che sono assorbiti dalle pareti stesse, portati agli elettrodi delle camere di ionizzazione e rilevati dalle stesse. Così queste pareti in tungsteno, che originariamente erano previste per ridurre il "cross-talk noise" (rumore di attraversamento) per i rivelatori progettati per il kV imaging, portano a un aumento della efficienza quantica nell'imaging MVCT.
- La dose necessaria per ottenere un'immagine è dello stesso ordine di grandezza della dose che viene normalmente utilizzata negli EPID tradizionali. Per strutture di ragionevoli dimensioni (es. la prostata) si può visualizzare facilmente la differenza di contrasto fra il grasso e il muscolo. Il polmone e le ossa sono chiaramente distinguibili; i reni, il cristallino, la prostata e la vescica sono resi visibili da una dose di 1 cGy. Tale livello di dose rende giustificabile anche l'acquisizione di una TomoImage al giorno.
- La particolare disposizione dei componenti costituenti il sistema HI-ART permette, con un calcolo "back-projection", oltre all'acquisizione dell'immagine TAC, anche il calcolo e di conseguenza la verifica della distribuzione di dose che viene assorbita dal paziente (metodo

"inverso").

- Una caratteristica importante dalla MVCT è che non compaiono nelle immagini gli artefatti dovuti alla presenza di metalli come invece avviene nella kVCT, a causa della non linearità dell'attenuazione dovuta all'effetto fotoelettrico. Per i pazienti con protesi d'anca artificiali o con otturazioni dentali, la MVCT viene utilizzata come un tempo si utilizzava la MRI (Magnetic Resonance Imaging), per non avere i fastidiosi artefatti dovuti alla presenza di parti metalliche.

5.5 Funzionalità come Unità di Trattamento

Tutte le peculiarità che abbiamo sopra descritto si riscontrano non appena ha inizio il trattamento vero e proprio. Non dimentichiamoci che il sistema TomoTherapy HI-ART ha praticamente "mandato in pensione i vecchi LINAC": ci sarà un perché!

Visto che sono già state ampiamente introdotte, riportiamo solo le principali caratteristiche di questo trattamento, che sono:

- Distanza sorgente-asse: 850 mm.
- Lettino con piano porta-paziente in fibra di carbonio ad altezza variabile e dotato di movimento rotatorio, di traslazione longitudinale e di correzione laterale e rotazionale (vedi Figura 35 del paragrafo 5.3).
- Vano d'accesso del paziente (bore): diametro di 850 mm (raggio di 425 mm).

La geometria particolare del sistema HI-ART offre i seguenti vantaggi:

- Le sedute di trattamento sono psicologicamente meno traumatiche per il paziente, poiché il trattamento stesso risulta, agli occhi del paziente, molto simile all'esame di TAC o di Risonanza Magnetica, per i quali il paziente stesso ha una maggiore consuetudine (e per questo minor timore).
- E' inoltre introdotta una maggior sicurezza per il paziente, in quanto sono impossibili gli urti fra lo sbraccio rotante e il paziente stesso come invece può avvenire nella tecnica convenzionale quando il lettino viene ruotato. Non sono presenti infatti protuberanze fuoriuscenti dallo stativo, che contiene al suo interno il gantry rotante, e non lascia intravedere alcun movimento dall'esterno perché racchiuso da un "guscio".

Un altro importante vantaggio, per cui vale la pena di spendere più di qualche parola, è quello di poter lavorare, grazie ad un software di ultima generazione, su alcuni paramentri di trattamento direttamente dalla postazione dell'operatore e non dentro al bunker di trattamento (minore irradiazione anche dell'operatore stesso).

Questi parametri sono:

- La velocità di rotazione del gantry: variabile fra 1-10 giri/min.
- La **Field Width**, ovvero la larghezza del fascio all'isocentro (lungo la direzione longitudinale Y): la configurazione standard del sistema prevede due larghezze di base, di 2.5 e 5 cm; la terza larghezza del fascio (1 cm) è opzionale.
- L'apertura del fascio all'isocentro (lungo la direzione X): può andare da 0 a 40 cm, a passi di 6.125 mm, valore che corrisponde allo spessore delle lamelle del MLC all'isocentro. Questo parametro è misurato tramite il **Modulation Factor (MF)**: rapporto fra il massimo tempo di apertura delle lamelle rispetto al tempo medio di apertura di tutte le lamelle, ossia il rapporto fra intensità massima e intensità media del fascio (esclusi i valori nulli), considerando tutte le proiezioni e tutti i beamlet (campi elementari creati dall'apertura delle lamelle) per l'intero

trattamento. Il MF può avere valori da 1 a 6: valori maggiori portano a delle distribuzioni di dose più conformate nel piano assiale, ma a maggiori tempi di trattamento.

- Il **Pitch** (richiamo al paragrafo 5.3) è la frazione della traslazione (rispetto alla larghezza del fascio all'isocentro) lungo la direzione longitudinale Y per ogni rotazione della sorgente radiante. In altri termini, è lo spostamento del lettino per rotazione del gantry, misurato in unità di spessore di campo: valori tipici di pitch sono fra 0.25 e 0.5 . Questo parametro comporta una sovrapposizione tra rotazioni adiacenti durante l'irradiazione elicoidale influenzando soprattutto la conformazione nella distribuzione di dose in direzione longitudinale.
- La scelta dei 3 parametri appena introdotti, ovvero *field width, pitch* e *modulation factor*, determina il periodo di rotazione richiesto per erogare la dose prescritta (spiegazione rimandata al paragrafo successivo) al volume bersaglio; il periodo di rotazione e l'estensione della neoplasia determinano, a loro volta combinati, il tempo totale di trattamento.
- Interruzione casuale del trattamento: nel caso di interruzione del trattamento per un qualsiasi motivo, una semplice procedura computerizzata consente di riprendere ed ultimare il trattamento dal punto in cui si era interrotto.

5.6 TPS - Treatment Planning System: sistema per l'elaborazione del piano di trattamento

Vediamo ora alcuni dettagli tecnici a supporto di questo innovativo sistema di calcolo: esso è caratterizzato da:

- CPU (Central Processing Unit): Intel.
- Sistema operativo: Microsoft Windows 7/8.
- Interfaccia per l'operatore: Java.
- Hardware: cluster costituito da 7 blade Linux (ciascuno con 4 processori Xeon) che lavorano in parallelo: lo Xeon è il processore della Intel, appositamente studiato per i data server.
- Importazione di immagini TAC: da sistemi compatibili con il protocollo di trasmissione DICOM 3 (Digital Imaging and COmmunications in Medicine). Il sistema consente l'importazione e memorizzazione di immagini TAC come SCP (Service Class Provider).
- Importazione di set di dati RT da sistemi compatibili con il protocollo DICOM 3: il sistema consente la memorizzazione di data set DICOM RT come un SCP (Service Class Provider), permettendo l'importazione di oggetti RT (Region Of Interest - ROI) da sistemi di simulazione virtuale (effettuata con la TAC), o da TPS che memorizzano i data set DICOM RT come SCU (Storage Class User).
- Possibilità di modificare e visualizzare ROI 2D: la struttura importata può essere modificata usando uno strumento di contornamento 2D semplice; questa caratteristica non è intesa come funzionalità primaria per la definizione del PTV (Planning Treatment Volume), ma come possibilità di effettuare correzioni a strutture precedentemente contornate.
- Metodo di calcolo con "Inverse Planning", con geometria fissa elicoidale e definizione a priori dei valori di pitch e MF.
- Prescrizione di trattamento: definita con l'individuazione dei vincoli e degli obiettivi di dose sia per gli organi a rischio che per i volumi bersaglio; questi parametri funzionano come input al software del motore di ottimizzazione del piano di trattamento.
- Algoritmo di calcolo della distribuzione di dose: "Collapsed Cone Convolution Superposition", che tiene conto della radiazione di scattering tridimensionale e delle eterogeneità.

- Ottimizzazione della distribuzione di dose: seguendo la prescrizione e i vincoli di dose (sugli organi a rischio), il software di ottimizzazione calcola la sequenza di apertura e chiusura delle lamelle (*sinogramma* di trattamento) che approssima più da vicino la prescrizione. Per sinogramma intendiamo l'insieme dei dati raccolti dai rivelatori in ogni direzione.
  Con il sistema di elaborazione del sistema HI-ART non vi è una fase separata di calcolo di sequenza delle lamelle, e in questo modo la distribuzione di dose che si visualizza durante la pianificazione è quella che effettivamente si somministra. Inoltre non vi è necessità di inviare il piano dal TPS all'unità di trattamento, perché l'unità di trattamento è collegata allo stesso data-base: non appena il calcolo per la preparazione del piano è ultimato, si può iniziare il trattamento.
- Il sistema calcola i DVH (Dose Volume Histogram), la distribuzione di dose ed anche un'ipotesi di frazionamento del piano di trattamento.
- Visualizzazione della distribuzione di dose nelle 3 dimensioni, secondo piani ortogonali 2D.
- Visualizzazione degli istogrammi dose-volume (DVH) con strumenti di verifica e analisi in modo che l'utilizzatore abbia la scelta di accettare, modificare e/o riottimizzare la distribuzione di dose.

Più specificatamente si possono trarre le seguenti conclusioni:

- Per quanto concerne il contornamento dei PTV e la definizione degli OAR, il terapista esegue il procedimento in modo analogo a quello che viene effettuato per una 3DCRT o una IMRT tradizionale. I processi di elaborazione, effettuati mediante il cluster 7 blade Linux, sono più semplici e veloci rispetto a quelli della IMRT tradizionale: le geometrie degli archi sono fissate e utilizzano tutti i 51 segmenti di arco, e non è necessario stabilire a priori la disposizione dei fasci, procedimento che nel calcolo tradizionale fa perdere parecchio tempo.
- Il cluster blade appartiene ad una generazione rinnovata di data server che, rispetto al passato, permettono minori consumi e massima usabilità. Il blade (che assieme al telaio forma il Blade System) raggruppa le funzioni di un intero computer: processori, memoria, I/O, memorizzazione dei programmi, memoria flash e piccolo hard disk, il tutto racchiuso su un'unica scheda grazie alla miniaturizzazione dei circuiti integrati. In questo modo viene ridotto al minimo l'utilizzo dello spazio e dell'energia. Lo *chassis* (telaio), il quale può contenere più server blade, fornisce servizi come networking, alimentazione, raffreddamento, interconnessioni varie e gestione.
- Durante l'elaborazione possiamo distinguere 2 fasi: la prima, costituita dal calcolo della dose dovuta ai beamlet, non è interattiva; la seconda, di ottimizzazione, è interattiva e necessita della presenza dell'operatore.
  Il pre-calcolo dei beamlet richiede circa 15 min per il caso tipico della prostata, e da 45 fino a 90 min per le regioni pelviche (più critiche). Durante la notte si possono effettuare dai 3 ai 10 casi di calcolo dei beamlet.
  La fase interattiva di ottimizzazione iterativa è simile a una fase convenzionale IMRT, ma molto più veloce: non vi sono angoli del fascio, pesi del fascio, percorsi del MLC da determinare. Essa richiede solo l'assegnazione di "goal" di trattamento ai volumi bersaglio e alle regioni a rischio. In funzione della complessità del piano e delle distribuzioni di dose dei beamlet pre-calcolate, ciascuna interazione impiega un tempo che va dai 3 ai 10 s. Tutti i parametri specifici (minimo, massimo, DVH, i vincoli, le penalità e i fattori di importanza), prima dopo e durante questa seconda fase di ottimizzazione, possono essere variati in qualsiasi momento.
- Con la pianificazione del TPS integrato non vi è la necessità di esportare il piano al programma

che stabilisce la sequenza di apertura delle lamelle, e la distribuzione di dose che è stata stabilita durante la pianificazione è sicuramente quella che verrà somministrata. Subito dopo la pianificazione il sistema è pronto a emettere raggi.

- Essendo l’emissione della dose elicoidale avviene molto raramente che per i tessuti normali si abbiano dosi più alte di quelle prescritte, evento che è invece abbastanza comune per molti trattamenti IMRT convenzionali. In molti casi i risultati raggiunti ed effettivamente realizzati dal sistema, relativi ai vincoli e agli obiettivi preventivamente prefissati, sono migliori rispetto a quelli richiesti.
- Un aspetto unico del sistema di pianificazione HI-ART è la possibilità di bloccare l’irradiazione sul tessuto normale: prima dell’inizio dell’irraggiamento è possibile selezionare una o più strutture che possono essere bloccate (escluse, “*bypassate*”) dall’irradiazione in entrata o anche dall’irradiazione totale. Il blocco totale impedisce a qualsiasi fascio primario di attraversare la regione a rischio, cosicché quest’ultima riceve solo radiazioni di scattering. Queste possibilità di blocco riducono le limitazioni imposte: per esempio si possono effettuare trattamenti attraverso il piano degli occhi con gli occhi che vengono considerate come strutture totalmente bloccate, in modo che ricevano soltanto la radiazione di scattering; il blocco ai polmoni permette distribuzioni di dose alla parete toracica che eguagliano perfettamente la miglior distribuzione che si può ottenere con una elettron-terapia.
- Poiché i trattamenti consentono una minor dose al tessuto normale, sono possibili sedute di trattamento ipofrazionate (meno frazionate, quindi più intense). Inoltre la distribuzione di dose può essere esattamente “scolpita” in prossimità delle regioni a rischio, e quindi è possibile effettuare la cosiddetta terapia di “*avoidance*” (scartamento), nella quale sono contornati gli OAR e trattati volumi molto grandi con notevole risparmio del tessuto sensibile.
- Poiché la IGRT può essere fatta in maniera molto semplice e pratica, c’è la concreta possibilità di evitare errori balistici, ossia i margini del PTV possono essere ridotti il più possibile sapendo con sicurezza che il tumore non sarà sotto dosato oppure il tessuto normale non verrà sovra dosato.
- Altro aspetto importante, è quello inerente la tempistica di trattamento: la semplicità d’uso del sistema HI-ART lascia al radioterapista più tempo per le decisioni mediche.

A titolo di esempio riportiamo due immagini significative (Figura 40).

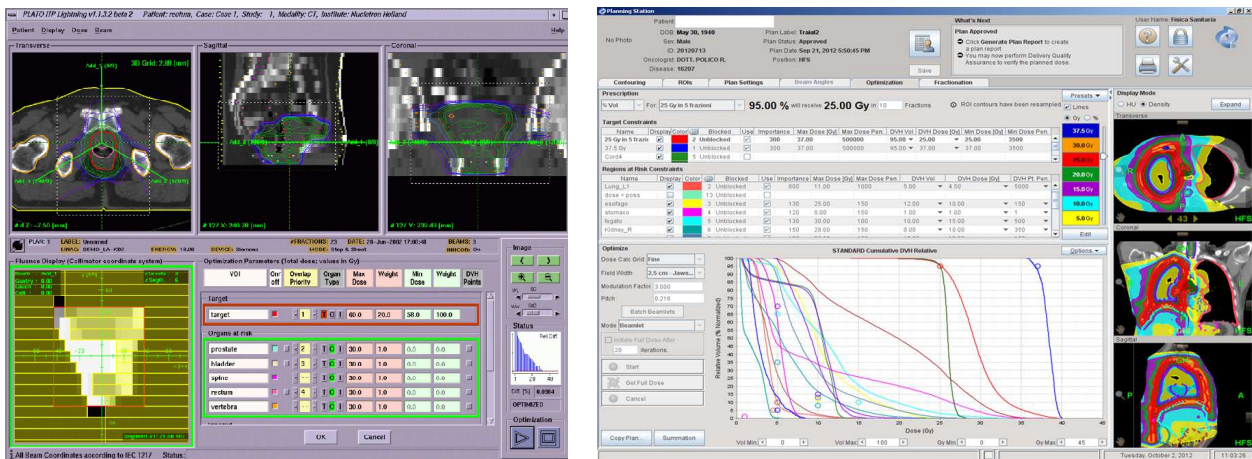



Figura 40. Sistemi software dedicati alla pianificazione e ottimizzazione del trattamento (DVH)

5.7 OS - Operator Station

La stazione per l'operatore è collocata al di fuori della sala di trattamento, e permette di controllare le diverse fasi operative prima, durante e dopo il trattamento.
In particolare controlla i parametri della scansione TAC, la correzione del posizionamento del paziente (usando la registrazione delle TomoImage giornaliere rispetto alle immagini TAC di riferimento) e la somministrazione della dose al paziente.
La stazione per l'operatore è caratterizzata da:

- CPU (Central Processing Unit): Intel.
- Sistema operativo: Microsoft Windows 7/8.
- Interfaccia per l'operatore: Java.

5.7.1 La consolle di stato (Figura 15)

Essa si trova connessa alla console per l'operatore, e viene utilizzata per selezionare le modalità di erogazione, imaging o trattamento. E' completa di ogni pulsante: di emissione, di stop, di interruzione, di emergenza e di indicatori di funzionamento.
Le principali funzionalità sono:

- Acquisizione della TomoImage di verifica: è effettuabile, a scelta dell'utilizzatore, prima o dopo i trattamenti radianti, con un fascio con un'energia convenzionale di 3 - 3.5 MV. Le immagini TAC volumetriche sono visualizzate non appena sono state acquisite e ricostruite. Grazie a questa acquisizione il tecnico radiologo può verificare e (come spessissimo capita) correggere il posizionamento sul lettino del paziente, impostando le variazioni da applicare al lettino in termini di *traslazioni x,y,z* o di *rotazioni roll, pitch e yaw*.
- Emissione del fascio radiante: avviene mediante la modulazione del fascio realizzata con la sequenza memorizzata che comanda l'apertura e chiusura delle lamelle del collimatore multi-lamellare MLC.
- Ripresa automatica del trattamento nel caso di interruzione di una sessione di trattamento: la parte rimanente della stessa viene effettuata, al momento del ripristino delle funzionalità del sistema, in maniera completamente automatica e senza riposizionamento del paziente (il lettino rimane posizionato correttamente anche durante un'interruzione imprevista).

5.8 Sistema IGRT – Image Guided RadioTherapy

L'IMRT, assieme con la radioterapia guidata da immagini, hanno inoltre reso possibile la sperimentazione dell'ipofrazionamento, nel quale anziché somministrare al paziente 2 Gy a seduta per le classiche 30 o 35 sedute (per un totale di 60 - 70 Gy a trattamento), si tende ad aumentare il numero di Gy per seduta e si riduce il numero complessivo di sedute, con ovvi vantaggi di ordine clinico, logistico e socio economico.
Finora abbiamo ampiamente spiegato una delle due tecniche di funzionamento sfruttate dalla TomoTherapy, l'IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy). Come sappiamo essa però non è la sola, anzi è utilizzata in modo complementare con l'IGRT (Image Guided RadioTherapy), tecnica di radioterapia guidata dalle immagini. Vediamo ora com'è impostato un Sistema di IGRT.

5.8.1 Tecnica IGRT

Figura 41. A puro titolo di esempio riportiamo una delle funzionalità del software di TomoTherapy: l'utilizzo della tecnica IGRT

L'IGRT effettuata con la MVCT permette di ottenere un più preciso posizionamento del paziente in base al PTV pianificato, nella prima seduta di trattamento e nella verifica delle successive sedute, per compensare le variazioni *inter-fraction* sia di anatomia sia di posizione. Vengono cioè corretti gli errori di posizionamento e i cambiamenti avvenuti, sia nell'anatomia sia nelle dimensioni della lesione neoplastica, fra il momento in cui è stata effettuata la prima acquisizione TAC di riferimento, acquisita durante la simulazione virtuale, e l'istante in cui avviene il posizionamento del paziente sul lettino di trattamento. La funzionalità IGRT è ottenuta mediante:

- sistema di 5 laser mobili e 2 laser fissi;
- software di fusione delle immagini della kVCT (Kilo Voltage Computed Tomography, presa come riferimento) con le "TomoImage" della MVCT;
- sistema interattivo fra la modalità di fusione manuale e automatica;
- software di registrazione, ossia di correzione e di calcolo automatico della posizione corretta del piano porta paziente in coordinate IEC e angoli di rotazione;
- interfaccia per i laser mobili per la definizione del nuovo isocentro;
- interfaccia per il lettino con movimenti motorizzati del piano porta paziente;
- software di visualizzazione del posizionamento in 3D: nelle sezioni sagittale, assiale, coronale.

Il procedimento operativo dell'IGRT è il seguente. Dopo che il paziente viene fatto entrare nel bunker ed aiutato, con lo scopo di ottenere un posizionamento più corretto possibile, a sistemarsi sul lettino e su eventuali *stabilizzatori* (vedi immagini al paragrafo 5.3.2), l'operatore radioterapico torna alla sua postazione e seleziona il paziente da un menù gerarchico diviso in pazienti, tipologie di tumori e piani di trattamento.

Sull'OS un pannello visualizza un'immagine sagittale del paziente, sulla quale viene selezionato l'intervallo di scansione MVCT: subito dopo inizia l'acquisizione mediante la TAC a spirale integrata nel macchinario, e le immagini MVCT sono ricostruite e visualizzate sull'OS stessa.

Dopo che il set di immagini MVCT apprese viene visualizzato sul computer, inizia la registrazione dell'immagine MVCT mediante il confronto con il set di immagini TAC (di riferimento) usate per la preparazione del piano di trattamento.

La registrazione automatica delle immagini viene effettuata in pochi secondi, con matching automatico ottenuto con il metodo della mutual information.

La precisione della registrazione può essere verificata con la registrazione manuale nelle 3 direzioni ortogonali (assiale, sagittale e coronale): ci sono parecchi strumenti per assistere l'operatore, come ad esempio il *checkboard*, ossia una scacchiera regolabile che riporta alternativamente nei singoli riquadri l'immagine kVCT e l'immagine MVCT, e la visualizzazione di regioni di interesse e le linee di isodose sovraimposte alle immagini. Le regolazioni possono essere fatte nelle tre direzioni di traslazione (x,y,z) e secondo gli angoli di rotazione (nel piano xz), inclinazione (nel piano yz) e orientamento (nel piano xy), secondo i parametri di rollio, beccheggio e imbardata (roll, pitch e

yaw). Nel caso di problemi o dubbi per quanto riguarda la regolazione del lettino secondo la tecnica IGRT in casi che risultino particolarmente problematici, il tecnico radiologo ha l’obbligo di richiedere l’attenzione di un medico specializzato.
Quando la registrazione delle immagini risulta soddisfacente, si dà il comando al piano porta-paziente che si muove in maniera motorizzata e automatica nelle posizioni prestabilite.
Un piccolo accorgimento: la rotazione del lettino può essere regolata automaticamente cambiando l’angolo di partenza dell'acceleratore lineare nel gantry, e non per forza obbligando il lettino ad una rotazione preventiva.
Il trattamento inizia subito dopo la correzione di posizionamento.

5.9 DATABASE SERVER: il server dei dati

Le caratteristiche principali di questo componente sono:

- Architettura: relazionale DB2 (è un RDBMS - “Relational Database Management System” della IBM, ormai diffuso su qualsiasi tipo di server) con interfaccia di comunicazione CORBA.
- Hardware: server con sistema RAID (Redundant Array of Inexpensive Disks – sistema informatico che usa un gruppo di dischi rigidi per condividere o replicare le informazioni). I benefici del RAID sono quelli di aumentare l'integrità dei dati, la tolleranza ai guasti e/o le prestazioni, rispetto all'uso di un disco rigido singolo.

L’interfaccia di comunicazione CORBA (Common Object Request Broker Architecture) è uno standard, sviluppato da OMG (Object Management Group) per permettere la comunicazione fra componenti, indipendentemente dalla loro distribuzione sui diversi nodi della rete o dal linguaggio di programmazione con cui siano stati sviluppati. I vari componenti comunicano attraverso un oggetto chiamato "broker" che può essere visto come un intermediario fra le parti in comunicazione. I componenti sono "presentati” al broker attraverso la scrittura di un'interfaccia nel linguaggio IDL (Interface Description Language).
L’intera gamma di programmi di ottimizzazione, di QA, di gestione della IGRT, di Record & Verify (WIP, paragrafo 6.2), di archiviazione delle immagini, dei dati del paziente e dei dati-macchina, sono tutte integrate nel server che costituisce il data base principale. La Planning Station, l'Operator Station, l’unità di trattamento e il cluster sono collegati direttamente al data-base. Anche le acquisizioni della TAC diagnostica e i contorni che vengono effettuati sul simulatore TAC o su un qualsiasi TPS sono inviate automaticamente al data-base.
Nel caso non fosse ancora chiaro, il Database Server è un elemento di memoria e condivisione di fondamentale importanza per il funzionamento di tutto il TomoTherapy HI-ART System, ed è quindi sconsigliabile un suo malfunzionamento: come per tutto il resto dei componenti, del resto.

Figura 42. Stampa dati del paziente, ottenuta tramite il software di TomoTherapy

5.9.1 Esportazione dal Data Server

In qualsiasi momento della preparazione del piano e del trattamento, i dati del paziente possono essere esportati (mediante il programma opzionale *DICOM RT export*) dal database di HI-ART come un set di file con il protocollo DICOM RT. Normalmente nel file sono contenuti: le strutture, i relativi contorni e i dati anagrafici e significativi del paziente.

5.9.2 Archiviazione dei dati di trattamento

L'archiviazione dei dati del piano di trattamento può essere effettuata tramite masterizzazione di DVD, al termine del trattamento stesso. Il sistema permette, con un software proprietario, di avere in maniera automatica la corrispondenza fra il DVD registrato e il paziente memorizzato.

5.9.3 Stampa dati del paziente

Il sistema può stampare i dati relativi al trattamento ed anche un sommario di come si è svolto, mediante una stampante funzionante con un software proprietario.
In Figura 42 si ha un esempio di una stampa di un report di dati di trattamento con sinogramma della mappa di fluenza.

5.10 Capacità tecnologiche del macchinario

5.10.1 Sistema di Record & Verify

Sulla ricopertura esterna del macchinario sono presenti dei pannelli di controllo, grazie ai quali è possibile effettuare una prima verifica dei dati: quando il paziente entra nella stanza, vede la sua fotografia visualizzata su entrambi gli schermi "*touch screen*" dei pannelli di controllo, su entrambi i lati del lettino.
La seconda verifica avverrà (WIP) mediante il confronto fra il sinogramma della fluenza pianificato e il sinogramma della fluenza calcolato, in tempo reale, in base ai segnali ricevuti dai detettori durante il trattamento del paziente: per permettere questo, il software sarà integrato nel data server.
Per *fluenza* ovviamente si intende il numero di particelle (quindi fotoni) incidenti sull'unità di superficie del corpo irraggiato.
A scopo di verifica si può anche analizzare la dosimetria effettivamente erogata sul paziente.
Nella dosimetria di "transito" convenzionale IMRT si può calcolare, durante il trattamento, una mappa di intensità mediante la rilevazione con un EPID che dovrebbe sempre essere in posizione contrapposta al fascio radiante; nella T. E. i rivelatori sono sempre in tale posizione, quindi possono essere facilmente utilizzati per rilevare i fotoni in uscita: dai segnali rilevati si può facilmente ricostruire la fluenza somministrata, conoscendo le densità degli strati attraversati dal fascio.

5.10.2 Calcolo della distribuzione di dose assorbita

Per una specifica sessione di trattamento viene effettuata una MVCT, oppure esiste comunque un set di dati rappresentativi del paziente: dai segnali dei detettori (posti a ricevere le radiazioni ionizzanti che "attraversano" il paziente), oltre a risalire ai valori delle fluenze erogate dai beamlet (WIP), si può determinare la distribuzione di dose volumetrica assorbita dal paziente con i valori di densità dei *voxel volumetrici* dati dall'immagine MVCT. Pur non essendo una MVCT giornaliera strettamente necessaria, è chiaro e limpido il vantaggio di avere una rappresentazione vera dell'anatomia del paziente.

Infatti uno dei principali scopi per cui è nata la terapia "a fette", è proprio quello di diminuire l'irradiazione (quindi la dose) che colpisce le zone sane dell'organismo, salvaguardandone il più possibile i tessuti, e questo è possibile proprio grazie a questo procedimento retroattivo. Attualmente il calcolo della dose assorbita viene effettuato ricalcolando la distribuzione di dose in base MVCT del giorno.

Figura 43. Tipico "fantoccio ad acqua"

5.10.3 QA - Assicurazione di Qualità

Esistono degli strumenti per il controllo e l'assicurazione di qualità (di vari parametri già menzionati), che sono completamente integrati nel software di calcolo della distribuzione di dose.

Il sistema HI-ART viene fornito completo di:

- un sistema di verifica mediante un film di dosimetria;
- un "fantoccio" con apposite sedi per la camera a ionizzazione e il film: con il termine fantoccio si intende un dispositivo dotato di tutti i componenti necessari per mappare la distribuzione di dose sul paziente e per effettuare verifiche dei sistemi IGRT (vedi Figura 43);
- la funzione "Copy To Phantom" della distribuzione di dose;
- il software di analisi della dosimetria effettuata con pellicola radiografica: funzione gamma, profili e isodosi.

L'obiettivo è quello di visualizzare e comparare la dose misurata sul fantoccio con la dose effettivamente calcolata.

La procedura di QA, ossia la DQA (Delivery Quality Assurance), è integrata nella Planning Station e nella OS. Dopo aver completato il piano di trattamento si seleziona una rappresentazione TAC del fantoccio; esso è posizionato in modo virtuale sul video, e viene calcolata la distribuzione di dose all'interno dello stesso mediante la funzione "copy to phantom", come si può vedere in Figura 44.

Il fantoccio reale, contenente la pellicola radiografica e le camere di ionizzazione, viene poi posizionato sul piano porta paziente nello stesso modo con cui è stato posizionato a video: è ora possibile verificare la posizione del fantoccio mediante la MVCT, nello stesso modo con cui si verifica la posizione del paziente. Una volta sicuri che il fantoccio reale sia posizionato correttamente, quest'ultimo viene sottoposto allo stesso trattamento che si intende analizzare.

Figura 44. La funzionalità "Copy to Phantom"; si possono inoltre notare le tre proiezioni del distretto tumorale rilevate

La pellicola radiografica o la pellicola *Gafchromic* (pellicola auto sviluppante con tempi di sviluppo variabili da pochi ms a 2 ore), una volta irradiata, viene processata e digitalizzata nello scanner a 16 bit fornito dalla TomoTherapy: i dati ricavati dal film sono poi letti nella Planning Station.

Per effettuare la comparazione, sono previsti

alcuni reperi di orientamento della pellicola radiografica, e la densità ottica viene selezionata con le curve di calibrazione della dose.
La posizione delle camere di ionizzazione e la dose misurata possono essere visualizzati su un grafico, dove la dose misurata è comparata con la dose calcolata in quei punti: se il film è esposto in una regione di risposta lineare, è possibile normalizzare la pellicola radiografica con la lettura della camera di ionizzazione e si può evitare la calibrazione giornaliera della stessa.
Le dosi misurate e le dose calcolate nel fantoccio possono essere confrontate usando linee di isodose, profili di dose, distribuzioni gamma o istogrammi gamma.
Ora che abbiamo introdotto il lettore a tutti i parametri e tutte le funzionalità principali di questo macchinario di ultima generazione, possiamo dare qualche caratterizzazione tecnica della macchina:

- accuratezze di trattamento per test di tipo geometrico e di allineamento: 1 mm o 1º;
- accuratezza nell'andamento dell'energia in profondità e dose: max 1 mm;
- accuratezza nell'andamento dell'ampiezza del campo per diversi angoli del gantry: 1 mm;
- accuratezza del campo del MLC per diversi angoli del gantry: 1 mm;
- riproducibilità e linearità dell'output, espressa in percentuale: 1 %.

Possiamo quindi affermare con sicurezza che quest'apparecchiatura è precisa "al millimetro"!

5.11 Step di preparazione al trattamento radioterapico

Prima di tutto è necessario accendere il macchinario, e questo avviene secondo una procedura predefinita. L'accensione avviene dall'interno del bunker (non dalla sala comandi) e mette in funzione tutti i meccanismi/dispositivi presenti all'interno del macchinario; la fase iniziale di "*warm up*" (riscaldamento), della durata di 240 s, si può effettuare non prima che i fluidi di raffreddamento (acqua) della macchina abbiano raggiunto la temperatura di 29 - 30 °C. Ultimate queste procedure l'operatore aziona, dalla OS, una procedura di ottimizzazione ("*airscan*") che porta al massimo l'efficienza dei detettori (quindi della MVCT); solo dopo questa fase si possono eseguire tutti i controlli più approfonditi, con particolare attenzione al rischio di sovra/sotto dosaggio (questi controlli hanno scadenza giornaliera). Esaurite queste fasi, si può dare avvio all'orario di terapie.
In questo paragrafo vengono indicate tutte le fasi di preparazione al trattamento radioterapico, fin dalla prima volta in cui si accede a un centro di radioterapia. Genericamente i passaggi di preparazione sono standard per tutte le tecniche attuali di radioterapia esterna, compresa quindi la tomoterapia.
Il paziente che deve effettuare la terapia deve recarsi, in data e ora prestabilite, al centro oncologico a cui fa riferimento la sua terapia. Dopo un attesa nella sala d'aspetto (che ci si auspica sia il più breve possibile), quando il paziente viene chiamato si reca nello spogliatoio, dove deve prepararsi ad entrare nel bunker terapeutico. In questo passaggio dovrà seguire tutte le indicazioni che gli vengono fornite dal personale addetto per quanto riguarda i vestiti che si possono tenere addosso, eventuali oggetti metallici da non portare assolutamente dentro il bunker, camici in stoffa che vengono forniti dal centro, ecc… . Soltanto quando il paziente è preparato si può procedere all'ingresso nel bunker, che avviene assieme all'operatore radioterapico (solitamente uno, oppure più di uno nel caso la persona abbia bisogno per gli spostamenti).

5.11.1 Preparazione del sistema di immobilizzazione (richiamo del paragrafo 5.3.2) e centraggio

Nella loro creazione e progettazione è necessario tener conto di:

- confort;
- capacità a mantenere la posizione (dovuta a peso, età, condizione del paziente);
- sede da trattare (mammelle, braccio, capo, collo/mento, addome/pelvi, arti superiori o inferiori);
- riproducibilità (lenzuola, coperte o indumenti possono variare di spessore e cambiare quindi la posizione del paziente);
- limitazioni dovute all'apparecchio (distanza collimatore-isocentro, larghezza del lettino);
- intercettazione del fascio da parte del lettino.

Una volta accertatisi dell'avvenuta immobilizzazione, il paziente viene sottoposto a TC (tomografia computerizzata) o RM (risonanza magnetica) o TC-PET (tomografia ad emissione di positroni), che serviranno al medico radioterapista per disegnare, dal punto di vista tridimensionale, l'area da irradiare, e al fisico sanitario per decidere come dirigere il fascio di raggi X in modo da colpire il bersaglio risparmiando gli organi a rischio (OAR).

La TC-PET si utilizza nella preparazione del piano di cura di forme sofisticate di radioterapia, quindi in particolare nella tomoterapia. Le immagini ottenute sono così inviate al sistema di pianificazione del trattamento (TPS) per il calcolo della distribuzione di dose.

È importante che il paziente esegua l'esame tomografico già nella posizione in cui sarà durante il trattamento, posizione che sarà registrata con reperi sulla pelle del paziente e sui sistemi di immobilizzazione: a tale scopo potrebbero essere eseguiti, con un piccolo ago e dell'inchiostro di china, due o tre tatuaggi puntiformi permanenti.

5.11.2 Ruolo del TPS

Entra poi in gioco il TPS, che rappresenta la parte principale della pianificazione del trattamento: il fisico e il medico elaborano la dose da erogare, individuano il volume bersaglio, stabiliscono il numero e la geometria dei campi d'irradiazione (trasversali, laterali, posteriori, coronali, ecc.) e l'energia necessaria (vedi Figure 44a e 44b). Tutto questo viene elaborato con i software dedicati provenienti dalle ditte fornitrici degli acceleratori.

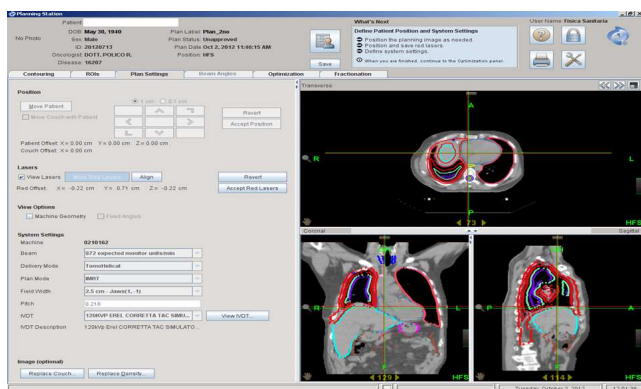



Figura 44a. Set up laser, parametri geometrici

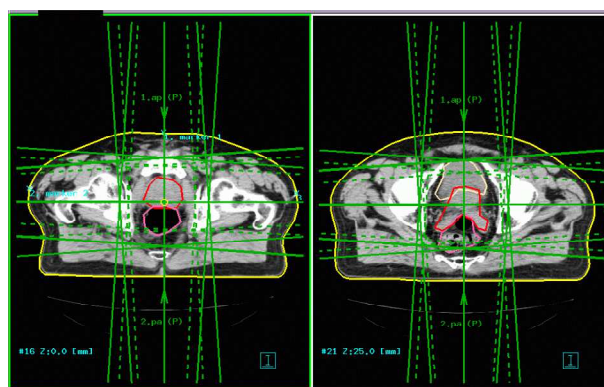



Figura 44b. Esempio di geometria dei campi

La pianificazione del volume bersaglio è strettamente legata alla conoscenza clinica del volume oncologicamente rilevante, che a sua volta è fortemente dipendente da un'accurata definizione del

volume tumorale macroscopico. Il radioterapista deve dunque disegnare sulle fette TC il volume tumorale visibile GTV (*Gross Tumor Volume*), ma poiché è possibile che l'esame TC non sia abbastanza chiaro per piccole porzioni maligne di tessuto, attorno al GTV va tracciato un margine, di ≈ 1 cm, definito CTV (*Clinical Target Volume*), ossia il volume del bersaglio clinico.

Inoltre va considerato un altro volume che è correlato alla zona anatomica da trattare, anch'esso di ≈ 1 cm, dipendente dai movimenti fisiologici degli organi e dal riposizionamento del paziente; questo margine aggiunto è definito PTV (*Planning Target Volume*), cioè volume bersaglio pianificato (esempio in Figura 45).

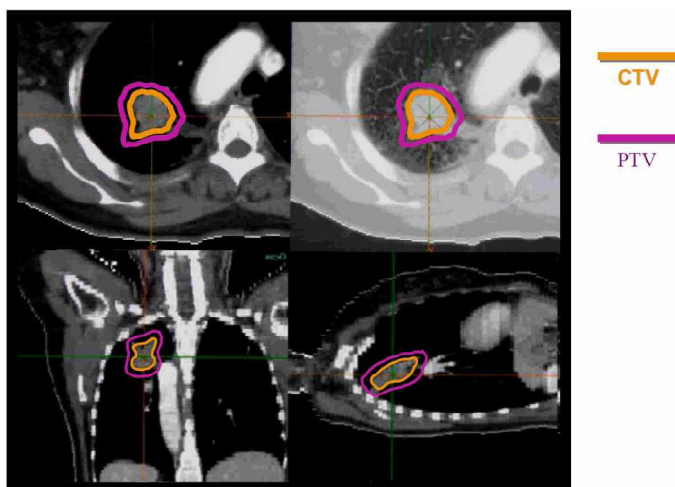



Figura 45. Esempio di definizione di volume bersaglio (zona addominale)

L'insieme di GTV, CTV e PTV vengono definiti TV (Treatment Volume), cioè volume di trattamento. Ovviamente le dimensioni del margine scelto influenzeranno il volume di tessuto sano irradiato oltre i limiti del GTV.

L'accurata riproducibilità della posizione del volume bersaglio consente di utilizzare margini minimi per l'estensione del GTV, la cui adeguatezza dei margini è stata valutata verificando, da un punto di vista dosimetrico, l'effetto del riposizionamento del paziente.

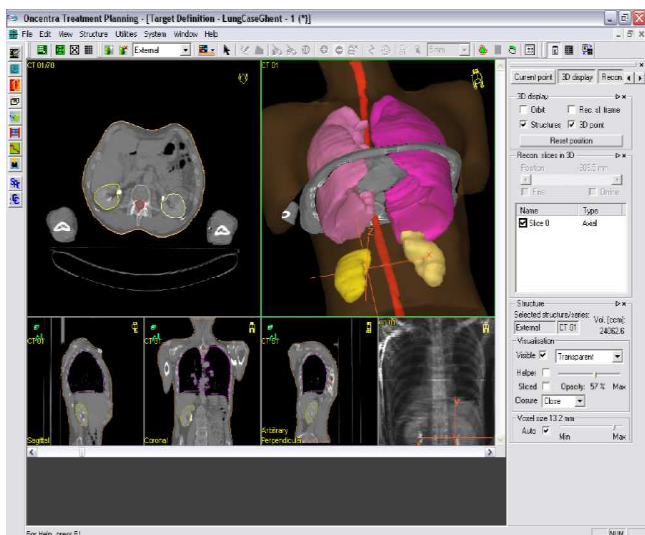



Figura 46. Definizione e contornamento degli OAR, e del VOI (Volume Of Interest)

Inoltre su ogni scansione TC vengono delineati gli organi e le strutture considerate a rischio (cuore e grossi vasi, midollo spinale, encefalo, rene, fegato, vescica, retto, occhi, vedi Figura 46), in modo che questi OAR non risentano mai direttamente di radiazioni incidenti, ma nel caso peggiore patiscano soltanto degli effetti dello scattering. La realizzazione del piano di trattamento prevede la selezione delle caratteristiche delle porte di ingresso (numero,incidenza, peso relativo) utilizzando il BEV (*Beam's Eye View*), il calcolo della distribuzione di dose, l'analisi dei dati inerenti la dose erogata a specifici volumi (Dose Volume Histogram - DVH).

La pianificazione del trattamento deve garantire la somministrazione della dose terapeutica prescritta al volume bersaglio, ed il massimo rispetto dei tessuti sani adiacenti. È per questo necessaria la specificazione dei limiti di dose prescrivibili:

$TD_{5/5}$ (Gy) : 5 % di probabilità di complicanze dopo 5 anni dalla RT*
$TD_{50/5}$ (Gy) : 50 % di probabilità di complicanze dopo 5 anni dalla RT*

Oltre a far giungere la dose necessaria per inattivare la neoplasia, si deve tener conto dei danni da radiazione causati ai tessuti sani "peritumorali" e ai tessuti attraversati dal fascio di radiazione. Per

questo motivo si potranno modificare le caratteristiche del fascio con l’interposizione di filtri, variando l’energia del fascio, modificando la distanza tra fuoco e cute, moltiplicando il numero dei
campi e la loro disposizione: maggiore sarà il numero dei campi e la loro disposizione, minore sarà la dose erogata ai tessuti che non necessitano di essere irradiati.

DOSI DI TOLLERANZA DEI TESSUTI SANI (2Gy/giorno X 5giorni/settimana)		
	$TD_{5/5}$* (Gy)	**$TD_{50/5}$* (Gy)**
Occhio	6	12
Rene	20	30
Tiroide	20	40
Fegato	35	40
Midollo spinale	50	60
Ovaio	6	10
Testicolo	1	2
Encefalo	55	70

5.11.3 Simulazione e verifica del corretto posizionamento

La simulazione si basa sull’utilizzo di apposite apparecchiature dedicate chiamate simulatori universali; il simulatore è un apparecchio radiologico in grado di effettuare radioscopie e radiografie (con energie dell’ordine di 60 keV).
Nel corso della simulazione devono essere definiti tutti i parametri riguardanti il posizionamento del paziente sul lettino, la grandezza dei campi di ingresso delle radiazioni, l’inclinazione del gantry, la rotazione del collimatore, l’uso di protezioni fisse o sagomate, la distanza fuoco-pelle e isocentro, il controllo radiografico del volume bersaglio.

- Il controllo viene eseguito mediante delle immagini radiologiche eseguite dal simulatore (immagini portali DPI - Digital Portal Images), con l’utilizzo di accessori integrati nell’apparecchio come il sistema Portal Vision: viene individuato il volume bersaglio, ne vengono definiti i bordi e tatuati i limiti.
- Viene fatta una radiografia per avere in archivio il reperto sui campi d’irradiazione; si ripete la stessa cosa per ogni campo che occorre impostare (trasversale, assiale, coronale, ecc.).
- Se le immagini ottenute corrispondono a quelle digitalmente ricostruite (DRR - Digitally Reconstructed Radiograph) ottenute a partire da un pacchetto di sezioni traverse TC, il fisico fornisce al tecnico dei parametri per il corretto posizionamento del paziente.

In genere, nei più comuni software per sistemi di trattamento, esistono molti algoritmi di calcolo che consentono di realizzare immagini con diverse risoluzioni spaziali. L’immagine DRR può essere stampata su lucido/carta in scala opportuna (a seconda della distanza fuoco-film) mediante una stampante, oppure può essere inviata via rete ai sistemi di immagini portali per il confronto con l’immagine visualizzata real-time durante il trattamento.
Al termine della simulazione, i punti d’ingresso dei campi dovranno essere segnati sulla cute mediante la realizzazione di tatuaggi puntiformi definitivi in corrispondenza del centro o su zone corporee di facile individuazione, la cui localizzazione deve essere registrata in cartella. Tutti i vari parametri e gli eventuali spostamenti, verranno riportati sulla cartella per facilitare il centraggio in sede di trattamento. Andranno tatuati anche i punti di convergenza dei fasci luminosi (laser) che in genere si cerca di far coincidere con l’isocentro del volume bersaglio. Questo permetterà anche la corretta rotazione nel posizionamento del paziente sul lettino di trattamento.

Lo standard attuale dei reparti di radioterapia è quello di sostituire quasi tutti i simulatori con TC dotate di laser mobili per effettuare centraggio e simulazione virtuale in unica seduta con software di simulazione appositi; si otterrà un notevole risparmio di tempo e risorse.

5.11.4 Esecuzione del trattamento

Dopo la simulazione inizia finalmente il ciclo di trattamento vero e proprio.
Su un piano di trattamento saranno riportati i seguenti dati che rappresentano la cartella clinica radioterapica:

- cognome, nome e numero identificativo del paziente;
- descrizione e dimensione dei campi di trattamento;
- tipo di energia (raggi X, elettroni) da utilizzare;
- cadenza;
- accessori (filtri, immobilizzatori e/o sagome personalizzate o nominative);
- rotazione iniziale del collimatore;
- rotazione iniziale del gantry;
- posizione del paziente.

Come detto in precedenza la dose totale da somministrare è suddivisa in sedute giornaliere di breve durata (*frazionamento*), allo scopo di danneggiare il meno possibile le cellule sane. Il frazionamento più convenzionale prevede una seduta al giorno per 5 giorni a settimana, con una pausa nel week-end, mentre il tipo e la durata del frazionamento dipendono dalla patologia da trattare.

CAPITOLO 6. POTENZIALITA' E RISULTATI PERSEGUIBILI CON LA TOMOTERAPIA

6.1 Software & Hardware addizionali (o opzionali)

L'apparecchiatura TomoTherapy HI-ART System ha a disposizione un complesso S/H (software/hardware) predefinito dalla casa produttrice (TomoTherapy o Accuray), reso più completo grazie a una serie di pacchetti tecnologici integrabili con il sistema di base a seconda delle esigenze.

6.1.1 Tomoportal

Consiste in un'interfaccia software collegata al data server del sistema HI-ART, che consente la visualizzazione dei piani di trattamento, delle cartelle cliniche, delle immagini di fusione e registrazione dei pazienti, con lo scopo di permettere la verifica remota della posizione del paziente prima del trattamento.

Il collegamento è previsto per 2 utenti che si collegano in contemporanea da qualsiasi stazione hardware in rete, e alleggerisce il carico di lavoro sulla OS e sulla stazione di pianificazione.

6.1.2 Plan Adaptive

La licenza di software "Plan Adaptive" consente una semplice ed effettiva verifica di frazioni, singole o multiple. Esso permette un'ulteriore creazione di contorni e la modifica del piano, qualora vengano riscontrate discrepanze (punti caldi o freddi) tra le distribuzioni di dose pianificate e quelle somministrate, ottenute ricalcolando la distribuzione di dose sull'immagine MVCT.

Esso è particolarmente utile quando si hanno cambiamenti anatomici, come perdite di peso e deformazione di organi.

6.1.3 Software StatRT

Il sistema HI-ART, pur essendo in grado di effettuare sofisticati trattamenti IMRT, può trattare anche i casi semplici (tipo i trattamenti palliativi), oppure i pazienti di pronto soccorso: il tutto in modo più veloce e con minor risorse di personale rispetto ai trattamenti convenzionali.

La modalità "StatRT", introdotta nel 2007, consente infatti di effettuare la scansione (per l'acquisizione dell'immagine), la pianificazione e il trattamento, senza che i pazienti lascino il lettino di trattamento. Più in particolare si procede nel seguente modo:

- il paziente viene sistemato sul lettino e sottoposto a una scansione MVCT;
- si effettua un veloce contornamento del PTV in 3 dimensioni con semplici strumenti software;
- viene calcolata, per un set di immagini MVCT, la distribuzione di dose con un algoritmo di convoluzione/superposizione veloce ma accurato, senza il pre-calcolo dei beamlet, mentre il paziente è sempre disteso sullo stesso lettino;
- la pianificazione determina una sequenza di movimento delle lamelle che ha inizio subito dopo la prima seduta di trattamento, con il paziente che non si è mosso dalla sua posizione.

Prove fatte con piani relativamente semplici, usando lo StatRT, dimostrano che la prima seduta di trattamento può essere completata in 20 - 30 min. Per le sedute successive alla prima, può essere usato lo stesso piano di trattamento calcolato in precedenza senza ripetere la MVCT, oppure si può

calcolare una nuova distribuzione di dose, verificata con la MVCT l'istante prima di effettuare il trattamento: il tempo in questo caso è < 10 min.
La procedura StatRT, nel caso di pazienti da trattare d'urgenza per alleviarne il dolore, è un processo molto più veloce di quello convenzionale, il quale prevede la simulazione, il contornamento del PTV, la misura delle dimensioni del paziente, il calcolo della distribuzione di dose, il trasferimento all'unità di trattamento, la programmazione del sistema di record & verify e, solo per ultimo, il trattamento del paziente.

6.1.4 Accessori per radiochirurgia stereotassica

Il sistema IGRT e l'emissione elicoidale del sistema HI-ART possono essere applicate molto bene ai trattamenti di radiochirurgia stereotassica (SRS).
Il posizionamento del paziente, guidato dalla MVCT, segue il paradigma stereotassico (ovvero usa il sistema di coordinate di riferimento) prima del trattamento, per fornire le informazioni della posizione della lesione. La SRS convenzionale usa, prima della pianificazione, un sistema di coordinate di riferimento ottenuto mediante un anello fissato in modo invasivo alla testa e un hardware particolare per la localizzazione e l'individuazione della lesione: successivamente, sempre mediante questo sistema di coordinate, il processo di SRS fa muovere il lettino di trattamento in modo da far coincidere l'isocentro del LINAC con la lesione.
Il sistema HI-ART invece usa l'immagine MVCT come metodo più diretto per individuare la lesione. Si può notare inoltre che il posizionamento del paziente all'isocentro del sistema di TomoTherapy, coincide esattamente con la posizione che il paziente aveva assunto durante la centratura effettuata all'isocentro della TAC di simulazione (TC di riferimento) e utilizzata per la successiva pianificazione.
In aggiunta, in Figura 47 viene evidenziato che il trattamento con il sistema di tomoterapia richiede un solo isocentro per molteplici lesioni: questo è possibile grazie all'irradiazione mediante il collimatore multi-lamellare binario, che può irradiare qualsiasi volume definito come target, in ogni posizione del campi di irradiazione.

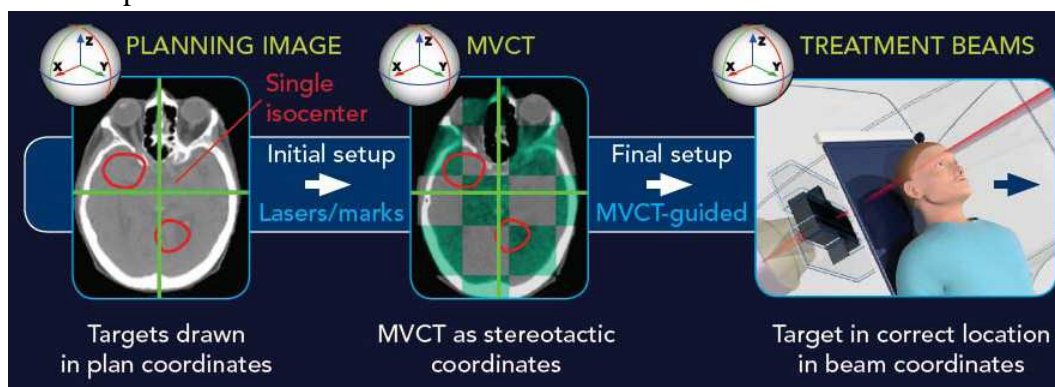



Figura 47.

Le distribuzioni di dose di radiochirurgia stereotassica sono il risultato di un gran numero di fasci convergenti che possono originarsi o da un gran numero di sorgenti (ad esempio il Gamma Knife o "bisturi Gamma", che permette il trattamento di patologie tumorali cerebrali mediante l'utilizzo di un fascio di radiazioni, per colpire direttamente la lesione patologica) o da differenti archi di irradiazione non complanari (LINAC convenzionali). In entrambi i casi, la dose è altamente focalizzata in una regione di sovrapposizione dei fasci: la caratteristica di tali distribuzioni di dose è

un rapido *gradiente* (passaggio da una dose elevata ad una molto più bassa) al di fuori del target, che è uno dei requisiti base per il trattamento radio chirurgico.
Il metodo di trattamento del sistema HI-ART è invece basato su un'irradiazione ad archi, con fasci a intensità modulata, provenienti da angoli diversi. L'effetto di focalizzazione, di un gran numero di angoli del fascio, è aumentato dalla modulazione: in questo modo aumenta sia la conformità della distribuzione di dose, con rapido gradiente al di fuori del PTV, sia l'omogeneità della dose alla lesione. Grazie a questo meccanismo possono essere trattate lesioni multiple con una sola seduta di terapia, oppure lesioni complicate con tipologie a ferro di cavallo.
Radionics ha perfezionato uno specifico adattatore per poter usare i diversi anelli stereotassici sul piano porta paziente (HexaPOD^{TM}, vedi paragrafo 5.3.1) del sistema TomoTherapy: questo adattatore consente di usare gli anelli standard sia invasivi sia non invasivi.

Figura 48.

Un'importante distinzione tra il posizionamento del paziente con la guida dell'immagine e il posizionamento convenzionale stereotassico, è che l'anello non ha la funzione di localizzazione perché la guida dell'immagine è il mezzo con il quale si allinea il paziente: questo significa che il ruolo dell'anello è essenzialmente quello dell'immobilizzazione fra l'istante in cui il paziente viene allineato e l'istante in cui finisce il trattamento, svincolando così le funzioni di localizzazione (che ora viene guidata dall'immagine) dalla funzione di immobilizzazione (mediante l'anello).
La Figura 48 mostra un anello della *Radionics* montato sul piano porta paziente del sistema di trattamento HI-ART, assicurato al piano stesso dall'adattatore *InterFix*, mediante la barra con gli appositi fori "indexing" usati per la connessione degli accessori. Questo può essere usato sia nella TAC (di centratura e pianificazione), sia durante la MVCT per aiutare la guida dell'immagine.

6.1.5 AlignRT

Il sistema AlignRT è un sistema ottico di IGRT che consente il posizionamento del paziente in modo veloce e preciso all'inizio delle sedute successive alla prima ("*inter fraction*"), e il controllo della posizione durante la seduta stessa ("*intra fraction*").
Esso è costituito da 3 telecamere che individuano la superficie corporea con elevata risoluzione e accuratezza, e la visualizzano su un monitor: un sistema computerizzato è poi in grado di memorizzare questa superficie, e di prenderla come riferimento per il posizionamento successivo.
Quando viene utilizzato insieme al sistema HI-ART ®, alla prima seduta si stabilisce una posizione di riferimento del paziente mediante una MVCT "CTrue™" e una superficie di riferimento mediante AlignRT ®: una volta apprese queste informazioni, per le sedute di trattamento successive la posizione di riferimento può essere rilevata e visualizzata tramite AlignRT ®. Il sistema consente il posizionamento 3D del paziente mediante una semplice ed intuitiva interfaccia, ed è molto rapido: non è invasivo, non richiede l'uso di markers e non aggiunge ulteriore dose di radiazione al paziente.

6.1.6 TomoDirect

La modalità TomoDirect^{SM} è una particolare modalità di emissione del fascio per il sistema TomoTherapy HI-ART, che avviene con rotazioni ad angolo discreto e non a 360° come normalmente.
L'utente in questo caso elabora un piano di trattamento con l'emissione del fascio che viene limitata ad un numero determinato di angoli, compreso fra 1 e 12 : l'utente può inoltre definire il valore del fattore di modulazione (MF) del piano e può anche prevedere il caso nel quale l'emissione del fascio non abbia modulazione. L'elaborazione del piano di trattamento viene completata rapidamente, grazie alla potenza della piattaforma di calcolo del sistema HI-ART ®.
Nel caso si abbiano lesioni multiple disposte lungo l'asse cranio caudale, i fasci radianti per ciascun bersaglio vengono emessi in modo sequenziale secondo l'angolo progressivo con cui sono stati programmati, mentre il lettino si sposta longitudinalmente con velocità di traslazione elevate.
Possono essere trattate lesioni lunghe fino a 160 cm, senza necessità di riposizionare il paziente e senza giunzione di campo.
Questa opzione comprende l'hardware e il software necessari per aggiungere la funzionalità TomoDirect^{SM} a un solo sistema per tomoterapia.

6.2 WIP - Work In Progress

In questa sezione vi introduciamo ad alcune delle funzionalità aggiuntive che la macchina per tomoterapia possiede. Questi possibili complessi di software & hardware sono ancora in fase di studio, o meglio sono già disponibili sul mercato ma a differenza dell'innovativa apparecchiatura di TomoTherapy non hanno ancora raggiunto il massimo del loro sviluppo, quindi sono ancora oggetto di studio per i settori di R&D (Research and Development). Essi sono: Real Adaptive RT, Gating respiratorio 4D, Advanced Delivery.

6.2.1 Radioterapia "Real Adaptive" (con matrice deformabile)

La radioterapia "Adaptive" ha già ricevuto l'approvazione Food & Drug Administration e viene attualmente commercializzata: essa rappresenta un complesso di procedure che assicurano una maggior qualità all'intero trattamento.
La dose assorbita è calcolata in base all'immagine TAC giornaliera, a partire dalle fluenze effettivamente erogate. La distribuzione di dose assorbita è messa in paragone con la distribuzione di dose pianificata, sommando le mappe di dose mediante una matrice deformabile che tiene conto delle variazioni anatomiche intercorse: se la dose erogata sul volume bersaglio è stata "troppo bassa", la si può ri-ottimizzare e aumentare nelle sedute successive, oppure durante il corso della stessa. Questo processo potrà avvenire in maniera automatica, in modo che alla fine la dose calcolata (effettivamente assorbita dal paziente) sarà esattamente uguale alla dose pianificata.

6.2.2 Gating respiratorio 4D - Movimento della lesione con il respiro

Con l'acceleratore lineare si hanno tecniche di "*gating respiratorio*" che consentono di interrompere il fascio radiante quando la lesione neoplastica esce dall'obiettivo predefinito del fascio stesso. Il gating si basa generalmente su surrogati del movimento del tumore, ossia su segnali che provengono da sistemi a infrarossi e metodi ottici, che trasmettono segnali provenienti dalla superficie esterna del torace e che cercano di riprodurre nel modo più preciso possibile il movimento della stessa neoplasia.

Un altro sistema di surrogati può essere rappresentato dai segnali dello *spirometro* (strumento utilizzato per misurare i volumi polmonari).
Tutti i metodi di gating usati finora dalla radioterapia tradizionale per ridurre l'impatto degli errori di posizionamento, dovuti soprattutto al ciclo respiratorio, hanno degli svantaggi significativi:

- I movimenti del surrogato o dei vari tipi di marcatori non riproducono esattamente il vero movimento del tumore: questo sta a significare il fatto che il movimento del tumore sia riproducibile mediante surrogati è un'assunzione sbagliata.
- Durante (e tra) le diverse sedute di trattamento, il moto del tumore dovuto al ciclo respiratorio può cambiare, o comunque non rimanere costante.
- Il gating del fascio ha come effetto l'aumento del tempo di trattamento che, nel caso di trattamento normale, diventa circa 2 - 3 volte più lungo e, nel caso di un trattamento di IMRT, da 4 a 15 volte più lungo, con svantaggi notevoli anche dal punto di vista radiobiologico oltre che economico.
- Non sempre le tecniche di respirazione sono applicabili su pazienti con capacità respiratorie compromesse come sono i pazienti con tumori ai polmoni. Seguendo le raccomandazioni dell'AAPM (*American Association of Physicists in Medicine)* il numero dei pazienti che possono usufruire efficacemente di tale metodi è abbastanza ridotto.
- Si ha un notevole interplay fra il movimento delle lamelle del collimatore multi-lamellare e il movimento della lesione, che porta al verificarsi di punti caldi e freddi nel target quando si usa l'IMRT con i MLC tradizionali con tecniche dinamiche.

Nessun prodotto attuale offre garanzie sufficienti di poter esattamente seguire il movimento del tumore in maniera esatta, anzi in certi casi prolunga il tempo di trattamento o perlomeno complica il trattamento.
Nel sistema HI-ART invece si può dire che le lamelle del MLC si muovono molto velocemente (200 cm/s) e il lettino si muove lentamente (0.2 mm/s), in maniera tale che l'interplay tra il moto meccanico delle lamelle del MLC e il movimento della lesione neoplastica sia molto limitato. Inoltre nella pratica di tomoterapia elicoidale anziché trattare il tumore intero si tratta il tumore a strati successivi, il ché compensa il movimento del tumore stesso.
In un articolo di Brian Kanagaki (*"A motion phantom study on Helical Tomotherapy: the dosimetric impact on delivery techniques and motion"*) si è stabilito che vi è un effetto di omogeneizzazione della dose nel trattamento elicoidale, che fa in modo che i tumori "dinamici" ricevano praticamente la stessa dose dei tumori "statici". Inoltre l'emissione dei raggi non si interrompe come nel gating, e il trattamento necessita di molto meno tempo. Con il TomoTherapy HI-ART System si ha anche la possibilità di usare tutti i mezzi di immobilizzazione che possono limitare il movimento delle lesioni, ancorandoli al lettino porta paziente.
L'apparecchiatura per tomoterapia detiene già la possibilità di effettuare tutte le tecniche di gating finora esistenti, semplicemente chiudendo le lamelle in determinate porzioni dell'erogazione e bloccando il movimento del lettino: tuttavia, per le ragioni prima dette, non è giusto utilizzare tale tecnica che non produce sostanziali benefici al paziente e penalizza anche la produttività dell'intero sistema.
Un altro metodo di compensazione del movimento del tumore è il cosiddetto "*tracking respiratorio*", ossia l' "inseguimento" della posizione, che rincorre la previsione di dove si troverà la neoplasia negli istanti immediatamente successivi. La gestione predittiva del movimento "*intra-fraction*" (esistono anche altre tecniche 4D, dove la quarta dimensione sta a significare il parametro

tempo) si basa su un algoritmo matematico che, sulla scorta dei dati provenienti da 2 fonti diverse (quali possono essere gli infrarossi e la fluoroscopia) predice esattamente dove sarà il tumore nei successivi millisecondi, dando il tempo all'inerzia meccanica ed elettronica del sistema di spostare il fascio radiante esattamente nella posizione prevista.
La tecnica predittiva è tanto più attendibile quanto minore è l'intervallo di tempo della previsione: dalla letteratura risulta che il metodo predittivo è esatto circa all'80% dei casi, se questo intervallo di tempo è inferiore ai 200 ms, ma diventa sempre più impreciso con il suo prolungarsi.
La TomoTherapy Inc. non intende seguire né il metodo gating, né il metodo tracking, ma sta investendo tempo e denaro (si spera con un successo finale) sullo sviluppo di un metodo ancora migliore, per realizzare una vera e propria gestione "adattiva" dell'*Organ Motion Intrafraction*, non limitandosi solamente al movimento respiratorio. Questa gestione del movimento infatti consentirà un'erogazione continua della dose che segue il movimento del tumore *intra-fraction*, dovuto anche a cause diverse dal respiro come ad esempio la deglutizione, il battito cardiaco o un generico altro movimento involontario del paziente.
Infatti i segnali dei detettori della TAC (che possono monitorare continuamente il movimento del tumore) e le lamelle del MLC (funzionanti ad aria compressa) hanno un movimento velocissimo, e possono effettuare una "planning adaptive" in tempo reale, la quale non può essere attuata dai collimatori tradizionali che hanno un movimento delle lamelle molto lento.
La società TomoTherapy sta anche sperimentando la tecnica MAT - Motion Adaptive Therapy, per la compensazione del movimento del tumore durante il trattamento.

6.2.3 Advanced Delivery

Questa nuova funzionalità, detta anche Dynamic Jaws Dinamic Couch (DJDC), è stata implementata sul sistema HI-ART di Heidelberg (Germania), che è diventato il centro pilota per la sperimentazione clinica. E' descritta nell'articolo: "Dynamic Jaws and Dynamic Couch in helical tomotherapy", e caratterizzerà la nuova generazione di T. E.. Tecnicamente questa funzionalità consiste:

- nel movimento del lettino (lungo l'asse cranio-caudale) con velocità variabili: più velocemente nelle zone che non richiedono un'alta dose di radiazione, e più lentamente nelle zone dove è necessaria una maggior dose o dove si ha una più elevata attenuazione;
- nella variazione dinamica del movimento delle jaws del collimatore primario durante l'irradiazione, in modo da adattare l'ampiezza del campo alla sua posizione all'interno del target: i contorni del tumore e le zone a geometria complessa, per esempio, possono essere trattate con una minor ampiezza di campo, mentre le aree più uniformi possono essere irradiate con un campo il più ampio possibile.

I benefici clinici che se ne possono trarre sono:

- Una penombra più netta nella direzione cranio-caudale in corrispondenza della zona superiore e inferiore della lesione, con riduzione della dose (dovuta alla penombra) agli organi critici e la conseguente riduzione della dose integrale, ottenendo così una migliore qualità del piano di trattamento.
- Riduzione del tempo di irradiazione del 66 % rispetto al tempo normale di irradiazione senza Advanced Delivery, con conseguente aumento della produttività del sistema e del confort del paziente.

- La possibilità di trattare i casi più difficili anche in termini di dimensioni, geometria complessa e difficoltà di risparmi dei tessuti sani.

6.3 Accenni di casistica

Partiamo da un presupposto: purtroppo stabilire delle statistiche veritiere ed aggiornate per quel che riguarda le tipologie, l'esito finale e la durata del tumore e della terapia, risulta molto complicato (se non impossibile) per svariati motivi.

- Volendo dividere il campione di pazienti esaminati per distretto neoplastico irradiato, risulta comunque ardua la classificazione per tipologia del tumore; questo perché una neoplasia al distretto della prostata, ad esempio, ha molti sottotipi differenti (cellule tumorali grandi, piccole, metastasi isolate, ecc…), i quali a loro volta si possono suddividere in altri sottotipi. Risulta quindi molto difficile dividere il campione per farne una casistica.
- E' impossibile rispondere alla classica domanda "Quanti pazienti guariscono su un totale di …?" : questo perché la tomoterapia viene utilizzata per due scopi, che sono la "tentata" guarigione e la palliazione, in casi ove non è possibile la guarigione.

  Inoltre la neoplasia non può essere considerata come una qualsiasi malattia, che termina il suo corso dopo che il paziente si è curato con degli opportuni metodi: il tumore, curato con la tomoterapia, può essere ridotto (può essere necessario anche più di un ciclo di terapie), può essere debellato dall'organismo del paziente, ma può impiegare un tempo notevole (anni), può ripresentarsi in futuro, oppure può venir risolto in un solo distretto e non in un altro dove nel frattempo si era diffuso.

Insomma, la complessità nell'effettuare una statistica attendibile credo sia evidente. Possiamo comunque analizzare alcune delle neoplasie che si verificano più frequentemente e sono state indicate clinicamente all'uso della IGRT/IMRT. Queste sono:

- Tumore della prostata.
- Tumore del polmone.
- Tumore del distretto testa-collo.
- Tumore del pancreas.
- Tumore cerebrale.

Rispetto ad una incidenza totale di 33679 casi di neoplasie in Emilia-Romagna, i casi incidenti per i 5 tumori sopra elencati risultano essere 8659, che rappresenta circa il 25.7% del totale.

Nel Grafico 49 è rappresentata la distribuzione dei tumori per sesso. Inoltre i tipi di tumore sopra menzionati si differenziano per incidenza e mortalità, come riportato dal Registro dei tumori della regione Emilia-Romagna (RER), e dalla Tabella 50.

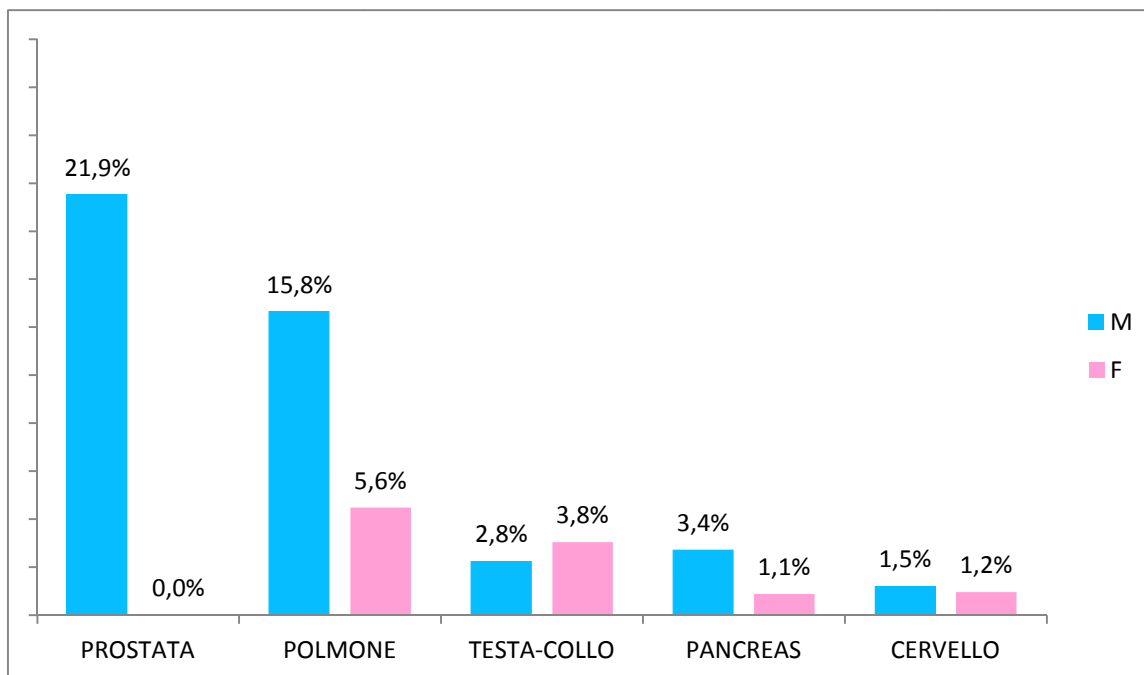



Grafico 49. Distribuzione dei casi incidenti per sesso in Regione Emilia-Romagna nei 5 tumori

TUMORE	**INCIDENZA (tasso standardizzato * 100000)**		**MORTALITA' (tasso standardizzato * 100000)**	
	M	**F**	**M**	**F**
Prostata	168.9	-	32.1	-
Polmone	120.3	34.1	104.7	30.5
Testa-collo	26.7	7.5	12.3	3.2
Pancreas	21.4	22.4	18.5	21.1
Cervello	11.4	8.5	8.1	6.6

Tabella 50. Tasso standardizzato (100.000 abitanti) di incidenza e mortalità nella Regione Emilia-Romagna*

I volumi stimati per le 5 indicazioni cliniche che potrebbero potenzialmente beneficiare dell'utilizzo della tecnologia IGRT/IMRT, sono stati calcolati e ottenuti da un database regionale in cui sono stati inseriti tutti i trattamenti radioterapici effettuati in un periodo di 2 mesi durante l'anno 2004, quindi come detto in precedenza i dati sono purtroppo molto vecchi.
Sulla base di queste approssimative proporzioni è stata stimata l'attività di un centro dotato di sistema IGRT/IMRT (macchina per tomoterapia, o acceleratore lineare adattato) secondo la seguente ipotetica ripartizione: 45% dell'attività dedicata a pazienti con cancro della prostata, 19% a pazienti con cancro del polmone, 11% a pazienti con tumori del distretto testa-collo, 12% a pazienti con tumore del cervello (primario o metastatico), 5% a pazienti con tumore del pancreas e il rimanente 9% a pazienti con altre indicazioni cliniche (Grafico 51).

Grafico 51. Distribuzione attesa di attività regionale IGRT/IMRT per tumore

Prendendo in considerazione soltanto i trattamenti con finalità radicale, il numero dei pazienti è stimato a 1338/anno: la distribuzione e le percentuali descritte sopra possono essere utilizzate dai singoli centri di radioterapia per valutare il loro utilizzo della tecnologia IGRT/IMRT e per stimare i volumi attesi di attività.

CAPITOLO 7. CONFRONTO: DAI VECCHI MACCHINARI ALLE MODERNE TECNOLOGIE

7.1 Tecniche e macchinari di utilizzo meno frequente

Prima di progettare e dare vita al TomoTherapy HI-ART System, i principali macchinari da radioterapia esistenti erano quello per la cobaltoterapia, quello per la radioterapia a protoni, e l'acceleratore lineare appunto. Ovviamente ognuno di questi (come l'apparecchiatura per tomoterapia del resto) ha i suoi vantaggi e svantaggi.
Questo capitolo si promette di accennare brevemente queste altre tecniche, prestando una particolare attenzione a quel che riguarda il confronto fra il sistema HI-ART e il sistema LINAC, sotto vari punti di vista.

7.1.1 Protonterapia

Figura 52. Sala di trattamento di protonterapia (Istituto Paul Scherrer, Villingen (CH))

La terapia protonica è un tipo di radioterapia a particelle che utilizza un fascio di protoni che va ad irradiare il tessuto neoplastico.
Il vantaggio principale della terapia protonica sta tutto nella capacità di localizzare più efficacemente il dosaggio delle radiazioni.
Essa è in uso da oltre 40 anni, e condivide tuttora i rischi e gli effetti collaterali di altri tipi di radioterapia esterna: nonostante la "maturità" assunta da questa tipologia di trattamento, rimane tutt'ora in fase di studio e sviluppo.
Alcune caratteristiche principali di questo tipo di radioterapia sono:

- necessità di avere macchine acceleratrici più grandi, potenti e di conseguenza costose, dato che i fasci di protoni hanno bisogno di molto più energia per penetrare in profondità nel tessuto (in confronto a fasci di elettroni o fotoni);
- il fascio di protoni tutela le cellule del tessuto sano circostante, poiché il rilascio risulta praticamente nullo, focalizzando meglio il suo effetto sulla neoplasia;
- la protonterapia è molto più costosa rispetto alla terapia convenzionale: essa infatti richiede un investimento iniziale molto cospicuo (si parla di $\approx$ 75 - 150 milioni di €);
- anche per quanto riguarda il costo della terapia, ovvero quello che deve sostenere il paziente (quindi l'azienda di residenza che ne è a carico), parliamo di cifre molto alte: il costo di una terapia completa è di circa 75000 € a paziente;

Dai molti studi condotti negli ultimi anni, e con l'ausilio della letteratura, si può comunque sottolineare come la radioterapia a protoni abbia un grosso vantaggio: essa mostra pochissimi effetti collaterali.
Il volume da trattare viene suddiviso in piccolissimi mini-volumi (voxels) che compongono un'immagine digitale tridimensionale, e all'interno di ognuno di questi viene scelta l'energia più appropriata (non possibile con la IMRT). Questo conferisce alla IMPT (Intensity Modulated Proton Therapy) una modulazione di dose senza precedenti, rispetto alla radioterapia utilizzante i fotoni.

7.1.2 Cobaltoterapia

La cobaltoterapia è un tipo di trattamento radioterapico oramai in disuso perché obsoleto. Questo trattamento utilizza il cobalto (Z = 27), ed in particolare il cobalto 60 (^{60}Co), che è un radioisotopo con radioattività naturale prodotto artificialmente all'interno di un reattore nucleare bombardando con neutroni l'isotopo del cobalto 59 (^{59}Co).

Figura 53. Caratteristiche costitutive del macchinario per cobaltoterapia

L'uso di questa terapia, a suo tempo, ha segnato una svolta storica per la radioterapia, andando a soppiantare la *roengenterapia* e la *telecesioterapia*. Si trattava infatti di una terapia che permetteva un maggior rendimento in profondità (con conseguente minor danneggiamento della cute), una minor diffusione laterale (quindi una maggiore precisione nell'individuare il bersaglio) e la possibilità di aumentare la distanza sorgente-pelle. Inoltre, nella sua diffusione, hanno influito anche la facilità d'uso e i relativi bassi costi di manutenzione.
Un grossissimo aspetto negativo però è costituito dal periodo fisico di dimezzamento del 60Co, che è di circa 5.2 anni (≈ 62 mesi), che obbliga a frequenti cambi della pastiglia di cobalto e a tener conto della rapida diminuzione dell'attività (≈ 1% al mese).
Gli svantaggi principali, mettendo questo macchinario a confronto con i LINAC più comuni, sono l'energia dei fotoni che risulta notevolmente più bassa, la limitatezza dei campi di irradiazione e i tempi di irradiazione molto lunghi.

7.2 "LINAC vs. HI-ART SYSTEM"

Passiamo ora all'esame comparativo fra il sistema acceleratore lineare convenzionale e il sistema introdotto dalla TomoTherapy Incorporated.
Tutte le funzionalità della radioterapia moderna (IMRT, IMAT, VMAT, IGRT, 4D, DGRT) si possono ottenere in due modi :

1) acquistando un acceleratore lineare tradizionale con diversi accessori aggiunti che tentano di adeguare le funzionalità proprie del LINAC alle nuove tecniche, aumentandone però la complicazione e rendendone più difficile l'operatività e la manutenzione;
2) acquistando il sistema di T. E. HI-ART**,** semplice e compatto, specificatamente progettato per rendere pratiche ed efficienti l'applicazione delle nuove tecniche avanzate e per consentire anche l'eventuale effettuazione di casi semplici con maggiore rapidità ed efficacia dell'acceleratore convenzionale.

Le 2 alternative si pongono in segmenti di mercato diversi quindi difficilmente confrontabili, perché si passa da un sistema acceleratore lineare che appartiene al passato, ad un sistema di tomoterapia elicoidale di concezione completamente innovativa, con prestazioni e capacità di sviluppo superiori rispetto a quelle del segmento tradizionale. Come infatti la TAC ha rivoluzionato le tecniche di imaging rispetto ai sistemi radiologici tradizionali, così si può dire che la TomoTherapy ha aperto una nuova era nella radioterapia rispetto a quella appartenente agli acceleratori convenzionali.
Per chiarire ulteriormente questo concetto, si può dire che la stessa evoluzione che vi è stata quando si è passati dalla Cobaltoterapia all'acceleratore lineare, si nota ora nel passaggio fra l'acceleratore lineare e la T. E. .

Il confronto prenderà in esame i due sistemi (**LINAC** e **HI-ART**) dai seguenti punti di vista:

- delle opere da realizzare per l'installazione (paragrafo 7.2.1);
- tecnologico (paragrafo 7.2.2);
- dei benefici clinici per i pazienti (paragrafo 7.2.4);
- economico (paragrafo 7.2.5);
- delle tempistiche di trattamento (paragrafo 7.2.6);
- dell'impiego di risorse(paragrafo 7.2.7).

7.2.1 Confronto delle opere da realizzare per l'installazione dei due sistemi

Il sistema **HI-ART** richiede una sala di trattamento con dimensioni interne minime (vedi paragrafo 4.4.1), il fascio radiante con un'energia convenzionale di 6 MV, schermato da uno scudo o "beam stopper" integrato nel sistema. Un metro (max 1.5) di spessore di calcestruzzo ordinario (densità di 2.35 g/cm^3) è normalmente sufficiente per ridurre al di sotto della soglia ammissibile la radiazione diffusa (Figura 54). Esiste anche un nuovissimo materiale, denominato *Ledite*, che ha una densità di 4.8 g/cm^3 e consente di ridurre lo spessore calcolato del 50 % circa.
La TomoTherapy può essere installata in bunker pre-esistenti utilizzati per unità di cobalto, sale di simulazione o piccoli acceleratori da 6 MV, con adattamenti che riguardano soprattutto l'impianto di condizionamento piuttosto che le schermature.
Mentre l'installazione del sistema HI-ART appare facilmente realizzabile quella del **LINAC**, dotato di un'energia elevata del fascio (fino a 23 MV) senza scudo di protezione, impone la realizzazione di imponenti e costose opere di schermatura (Figura 55) che obbligano ad uno spessore di calcestruzzo ordinario superiore ai 2 - 2.5 m.

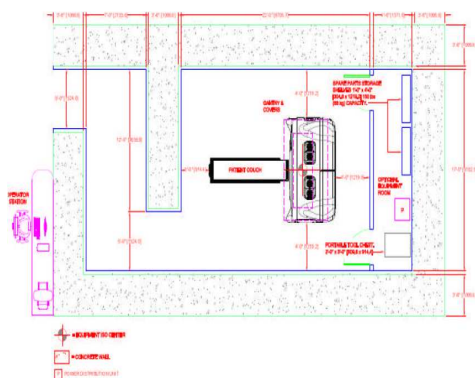



*fig. 54. Schermatura **HI ART***
(cls ordinario 1 m - 1.5 m)

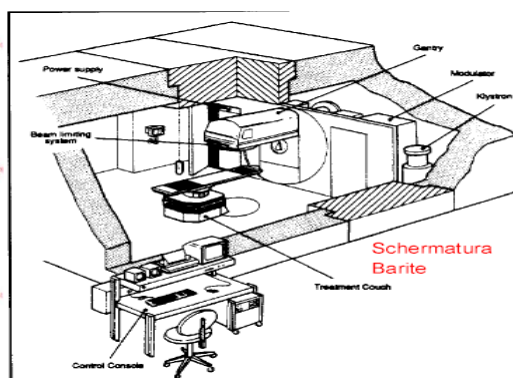



*fig. 55. Schermatura **LINAC***
(barite o cls ordinario 2.5 m)

Possiamo pertanto affermare che, dal un punto di vista di fattibilità delle opere necessarie all'installazione, il sistema HI-ART (essendo auto-schermato) si adatta a qualsiasi soluzione preesistente, è meno ingombrante e meno costoso; viceversa il sistema LINAC non si adatta a determinate situazioni esistenti, e le opere per l'installazione sono molto più ingombranti e costose.

7.2.2 Confronto tecnologico

Da un punto di vista tecnologico, rispetto agli acceleratori convenzionali dotati di sistema VMAT/Rapid Arc, il sistema **HI-ART** presenta innumerevoli vantaggi quali:

- Una maggiore stabilità dello stativo, fatto apposta per irradiazioni continue e veloci a 360º perché dotato di tecnologia "*slip ring*", come si può facilmente dedurre dalla Figura 56.
- Una miglior precisione dell'isocentro.
- Una macchia focale ridotta, con una minor penombra di irradiazione e quindi una minor dose dispersa.
- L'assenza del filtro equalizzatore, con maggior dose-rate, maggior purezza del fascio, costanza dello spettro e minor radiazione dispersa.
- Collimatori primari con una forma a conchiglia per limitare la radiazione dispersa.

Figura 56. Struttura del sistema HI-ART

- Fascio di irradiazione a ventaglio per limitare lo scattering nel paziente.
- Una sola energia di fotoni (6 MV) che, con l'irradiazione elicoidale continua a 360º, è in grado di raggiungere qualsiasi profondità e che ha tutti i vantaggi di una bassa energia quali la mancanza di radiazione neutronica, il minor ingombro di schermature, la minor complicazione nelle tarature e nel QA.
- Irradiazione di tipo elicoidale con movimento sincronizzato del lettino, con la possibilità di avere campi che vanno da dimensioni molto piccole (0.6 x 0.25 cm^2) a dimensioni molto grandi (fino a 40 x 160 cm^2) i quali si adattano a qualsiasi forma di lesione neoplastica.
- Una minor distanza sorgente-isocentro (85 cm), quindi un maggior dose-rate e un minor tempo di irradiazione.
- Un collimatore multi-lamellare (di tipo binario) funzionante ad aria compressa, caratterizzato da basso leakage *inter* e *intra* lamelle, con assenza dei problemi di penombra e riduzione della radiazione dispersa, con assenza di problemi di taratura e manutenzione, con movimento ultraveloce delle lamelle (sviluppo di applicazioni future quali la Motion Adaptive Therapy) e con assenza del fenomeni di interplay che produrrebbero, con il movimento del respiro, punti caldi e punti freddi nel target.
- Una TAC a spirale integrata che consente una perfetta IGRT con l'asse coincidente con l'asse della successiva irradiazione, con un ampio campo di vista, con una bassa dose assorbita, con una visualizzazione 3D, con immagini senza artefatti, con densità reali che permettono il calcolo della dose somministrata e una radioterapia "adaptive".
- La posizione della lesione neoplastica non viene trattata posizionandola all'isocentro del sistema, e possono essere trattate diverse lesioni contemporaneamente durante una stessa seduta.

Figura 57.

- Una IMRT con campi di qualsiasi dimensione, caratterizzata da un numero elevatissimo di beamlet, ciascuno di grado di modulare la propria fluenza di 100 livelli.
- Una maggiore sicurezza di trattamento del paziente (no possibilità di collisioni).
- Una notevole semplificazione operativa per la perfetta integrazione dell'IGRT, del TPS e del data base dei pazienti, come si evince dalla Figura 57.

- Una possibilità di interfaccia con tutti i principali sistemi informativi della radioterapia (protocollo di comunicazione IHE-RO, può “comunicare” sia con i sistemi Varian che Elektra).

Da questi dettagli tecnici, possiamo nuovamente affermare che il sistema TomoTherapy HI-ART rappresenta il presente (e rappresenterà il futuro) della radioterapia per molti anni.

Stessa cosa non si può di certo dire di uno dei rappresentanti del “passato” per quanto riguarda questo tipo di terapia, l’acceleratore lineare **LINAC**. Esso è caratterizzato da:

- Un struttura a sbalzo (Figura 58) soggetta a vibrazioni, progettata per l’erogazione di campi fissi, limitata a pendolazioni con angoli inferiori a 360° con velocità di rotazione non superiori a 1 rotazione/min.
- Un isocentro con un gioco di 2 mm.
- Una macchia focale di 3 mm. , con maggior radiazione dispersa.
- La presenza, stavolta, del filtro equalizzatore, con conseguenti variazione dello spettro lungo la parte periferica, contaminazione del fascio, maggior radiazione dispersa, minor dose-rate.

Figura 58. Struttura del sistema LINAC

- Collimatori primari che delimitano il fascio in una forma tronco-piramidale, con notevoli leakage, con maggiori penombre, maggiore radiazione dispersa, e maggior scattering nel paziente.
- Triple o doppie energie di fotoni, e molti punti di energie di elettroni, con produzione di radiazione neutronica per energie superiori a 10 MV, e conseguenti complicazioni e maggiori difficoltà per tarature, manutenzioni e QA.
- Limitazione nelle dimensioni dei campi: da un dimensione minima di 1 x 1 cm^2 ad una dimensione massima di 40 x 40 cm^2 (molto minori di quelle dell’HI-ART), che viene ulteriormente limitata quando viene usato il collimatore multi-lamellare.
- Una maggior distanza sorgente-isocentro, quindi un minor dose-rate e un maggior tempo di irradiazione.
- Un collimatore multi-lamellare di tipo tradizione a lamelle contrapposte, progettato originariamente per sostituire i blocchi di lamelle. Infatti esse, se contrapposte producono notevoli fughe, perché hanno gli spigoli arrotondati per diminuire la penombra nelle parti che vengono a contatto: questo comporta un aumento della dose integrale durante le irradiazioni rotazionali.

  La velocità di spostamento delle lamelle è molto bassa (circa 2 cm/s) perché il movimento è comandato da motorini a corrente continua: questo comporta un aumento dei guasti, una necessità continua di registrazione e di QA, un’impossibilità di modulazione del fascio durante la tecnica VMAT, un interplay con il movimento della lesione con creazione di macchie fredde e calde all’interno del target (che obbligano ad utilizzare le tecniche di gating o di tracking per compensare il movimento del respiro).
- Il sistema di IGRT, costituito da un tubo radiogeno e un pannello rivelatore in posizione contrapposta, ha un’elevata imprecisione meccanica di partenza: infatti il tubo e i parametri del pannello hanno 6 gradi di libertà nello spazio, e per quanto si cerchi di allineare la loro posizione con l’isocentro (peraltro con un gioco di 2mm) è quasi impossibile ottenere un allineamento perfetto.

A questa imprecisione di carattere meccanico si associa la difficoltà dell'algoritmo di calcolo, che deve ricostruire un'immagine 3D da una somma di immagini planari con un'asse che è a 90° rispetto all'asse di irradiazione del fascio terapeutico. Le immagini ricostruite in questo modo contengono artefatti e non possono contenere informazioni di densità: non permetteranno mai il calcolo della dose somministrata e l'utilizzo futuro della DGRT.

- La lesione per essere trattata viene posta all'isocentro del sistema, e può essere trattata una sola lesione per seduta.
- Un sistema VMAT, che non consente una sufficiente modulazione della dose, crea all'interno del bersaglio la formazione di spot caldi e freddi, ha notevolissime limitazioni per le piccole dimensioni dei campi, per le complicazioni di calcolo e per le difficoltà di effettuare la QA.
- Il pericolo di collisioni con uno stativo che risulta appesantito da un tubo radiogeno, dal sistema rivelatore contrapposto, da un sistema EPID contrapposto alla testata.
- Un posto comando che contiene un notevole numero di monitor e sistemi computerizzati che devono dialogare fra di loro.
- La possibilità di interfacciarsi solo con sistemi informatici proprietari.

Approfondiamo ora, ancora più dettagliatamente, alcune delle differenze cardine che fanno della TomoTherapy HI-ART System un macchinario così potente e rivoluzionario.

7.2.2.1 Forma del fascio

Nel sistema **HI-ART** il fascio (sia per l'imaging che terapeutico) è a ventaglio (Figura 59), con minori problemi di contaminazione dovuta al collimatore primario e minori problemi di scattering nell'attraversamento del paziente. Nel **LINAC** è invece tronco-piramidale (Figura 60) con maggiore contaminazione dovuta al collimatore primario e maggiori problemi di scattering (disturbo sia nell'imaging, sia nel calcolo della distribuzione di dose).

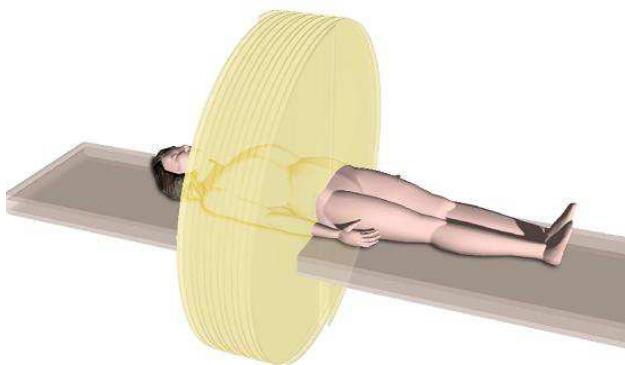



Figura 59. Erogazione elicoidale con fascio a ventaglio dell' HI-ART

Figura 60. Erogazione del fascio a tronco piramidale di un LINAC

7.2.2.2 Energie dei due fasci: fotoni e elettroni

L'irradiazione col movimento combinato di **HI-ART,** può emulare qualsiasi distribuzione di dose proveniente da fasci con differenti energie di fotoni ed elettroni (non necessari). In particolare l'erogazione elicoidale della dose porta a trattare larghe aree superficiali, con maggiore accuratezza dosimetrica e risparmio degli organi, rispetto ai fasci con elettroni.

Il **LINAC** solitamente è un "*dual energy*" (ossia due livelli di energia di fotoni) che utilizza un'energia di fotoni elevata per trattamenti profondi e svariate energie di elettroni per trattamenti superficiali. Queste energie, maggiori di 6 MV, portano ad una maggior complicazione nella messa

in marcia, nella gestione e calibrazione dei fasci, e soprattutto alla creazione dell'ormai solita radiazione neutronica indesiderata. In questo caso quindi avere l'energia più elevata arreca, per le ragioni che abbiamo precedentemente enunciato, maggiori svantaggi che vantaggi.
Ad una maggiore energia corrisponde una maggior penetrazione in profondità nei tessuti del fascio, ma questa si ottiene (nel caso della TomoTherapy) con la tecnica di emissione elicoidale a 51 porte d'ingresso (Figura 61).

1 fascio — *5 fasci* — *11 fasci*

17 fasci — *25 fasci* — *51 fasci*

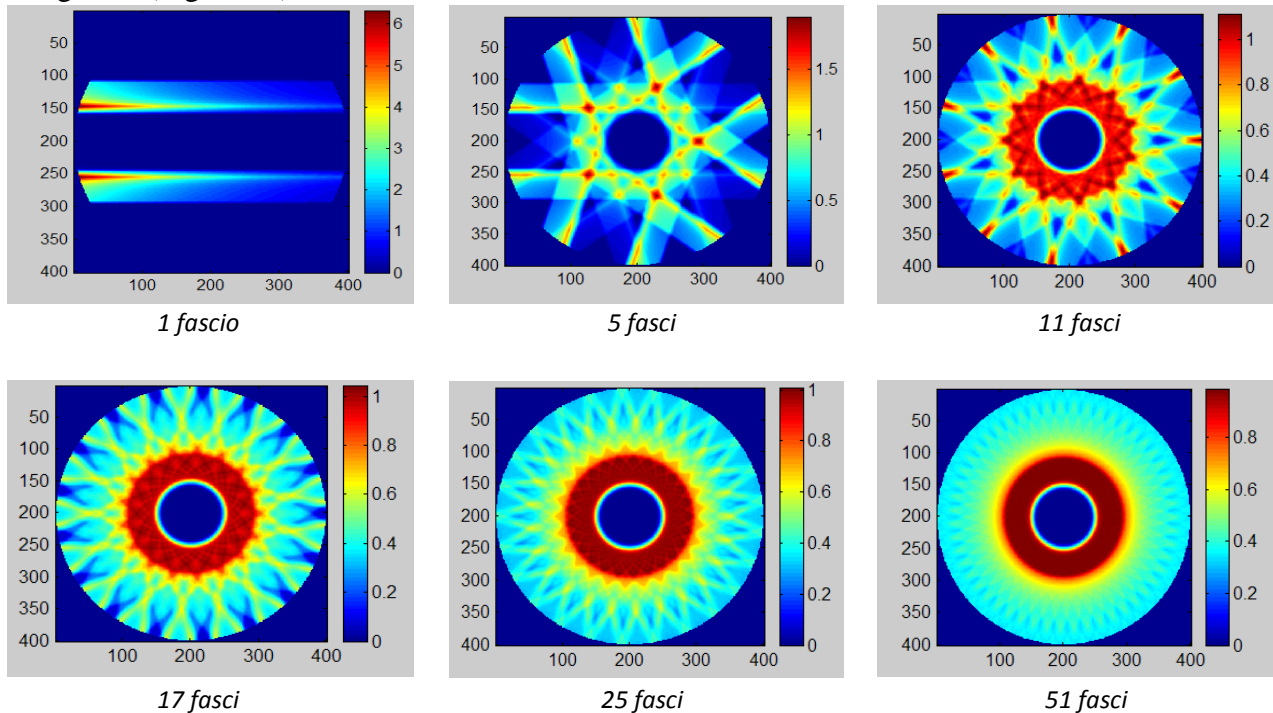



Figura 61.

7.2.2.3 Capacità di conformazione del fascio

Con il sistema **HI-ART** si ha dose elevata e omogenea all'interno del PTV (bassa concentrazione di dose nel tessuto adiacente) qualunque sia la forma del volume bersaglio e anche per bersagli multipli distanti fra loro.
Nella IMRT tradizionale del **LINAC**, solitamente, non si possono trattare lesioni multiple e le lesioni più complicate per la scarsa capacità di modulazione del MLC tradizionale.

7.2.2.4 Collimatore multi-lamellare (richiamo del paragrafo 5.2)

Nel sistema **HI-ART**, l'MLC (Figura 62) è stato specificatamente progettato per effettuare la IMRT in maniera semplice ed efficace: il funzionamento di "*open/close*" delle lamelle è velocissimo, comandato ad aria compressa, non ha necessità di registrazione ed è estremamente affidabile.
Il collimatore multi-lamellare installato nel **LINAC** è tradizionale (Figura 63), ed è stato progettato come metodo più pratico per conformare il fascio (per non usare i blocchi di lega basso fondente) e solo successivamente è stato adattato per la tecnica IMRT: nel MLC tradizionale ciascuna lamella è mossa da un motorino a corrente continua, e la posizione è definita mediante trasduttori di movimento. Questo comporta velocità di traslazione drasticamente inferiori, una manutenzione impegnativa, la costante necessità di registrazione della posizione e un continuo controllo di qualità.
Esiste inoltre una realizzazione di ultima generazione denominata MAT (Motion Adaptive Therapy) della TomoTherapy, che porterà a sfruttare il movimento velocissimo delle lamelle in un sistema con il target in movimento, che è impossibile da ottenere con il sistema LINAC.

In HI-ART l'altezza delle lamelle (spessore di schermatura interposta alla radiazione) è di 10 cm: si ha minor radiazione di fuga, minor dose dispersa e minor dose integrale; con il LINAC lo spessore è di 8 cm (maggior radiazione di fuga, maggior radiazione dispersa, maggior dose integrale).
Il collimatore multi-lamellare della TomoTherapy è di tipo binario, ossia la radiazione "passa o non passa": le lamelle non sono contrapposte, ma sbarrano completamente l'intero profilo del fascio, eliminando i problemi di fuga di radiazione che si hanno nei punti di giunzione di lamelle chiuse in contrapposizione, come succede nei LINAC.
Complessivamente il leakage del sistema HI-ART è 1/10 del leakage del collimatore tradizionale (vedi Figura 33, paragrafo 5.2.2).

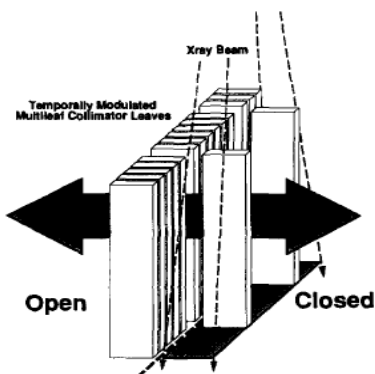



Figura 62.

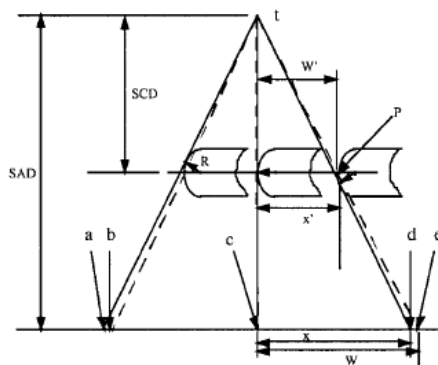



Figura 63.

7.2.3 Tecniche "ad arco" (IMAT e VMAT)

TomoTherapy sta sperimentando la tecnica MAT, ossia Motion Adaptive Therapy, per l'adattamento del movimento del tumore durante il trattamento, con l'applicazione in tempo reale del metodo adaptive su matrice deformabile.

7.2.3.1 Tecnica IMAT

La tecnica IMAT (Intensity Modulated Arc Therapy) adottata dagli acceleratori lineari convenzionali **LINAC**, consiste essenzialmente nella gestione del movimento di un MLC dinamico (le cui lamelle si muovono durante la rotazione conformandosi alla proiezione del bersaglio tumorale) durante le *rotazioni ad arco* del gantry.
La variazione di intensità è ottenuta sovrapponendo archi multipli, che insistono anche sugli stessi settori angolari, con campi delle lamelle differenti: il peso degli archi viene poi calcolato in maniera diretta o inversa, a seconda dei *costraints* di dose degli organi a rischio e del target.
La TomoTherapy stessa sfrutta una forma avanzata di IMAT con emissione di raggi con movimento di tipo elicoidale, fatto con un acceleratore lineare che ruota nel gantry di una TAC.
Varian (una casa produttrice) offre una versione commerciale dell'IMAT con un dispositivo della 3D line aggiunto al sistema MLC: la tecnica è effettuata con rotazioni del gantry (archi completi o parziali) e può creare distribuzioni di dose più complesse dei trattamenti convenzionali IMRT fatti con acceleratori convenzionali.
Pur aumentando i gradi di libertà, questa tecnica ha un numero di beamlet che è inferiore a quella della tomoterapia elicoidale: è stato provato, mediante interconfronti di distribuzione di dose, che questa tecnica non è in grado di raggiungere la flessibilità e la capacità di conformazione del sistema **HI-ART**.

7.2.3.2 Tecnica VMAT

Il CBCT e la tecnica VMAT comportano elevati problemi di usura del sistema **LINAC,** per le rotazioni e per il raffreddamento del tubo radiogeno che è sottoposto a pesanti cicli di funzionamento continuo, non previsti in fase di progetto.

Elekta ha lanciato da qualche tempo questo software; *Varian* ha annunciato la sua soluzione VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) all'ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) del 2007 come "work in progress", e infatti nell'Aprile del 2008 ha avuto la sua introduzione commerciale con il nome di "Rapid Arc".

Usando questa funzionalità VMAT, i radioterapisti possono irradiare il paziente con campi conformati, modulando la fluenza del fascio con il movimento delle lamelle del collimatore, la variazione di velocità di rotazione del gantry, dell'acceleratore, e la variazione del dose-rate.

Questa tecnica, usata in combinazione con la IGRT 3D CBCT (Image Guided Radiation Therapy 3D Cone Beam Computed Tomography), è la più veloce del segmento tradizionale degli acceleratori tradizionali per quanto riguarda il tempo di irradiazione.

Il tempo di "*beam-on*" (irradiazione) della seduta di trattamento è, a detta di *Varian*, dell'ordine dei 2 - 5 min, aumentando così la produttività del suo IGRT e IMRT, con meno disagio dei pazienti e con una maggior efficacia biologica del trattamento.

E' da notare che il tempo di beam-on del sistema **HI-ART** è anch'esso mediamente di 5 min, secondo la lunghezza della lesione, e si aggirerà intorno ai 2 - 3 min con l'utilizzo della funzionalità TomoDirect, e attorno ai 2 min con la funzionalità Advanced Delivery. Solo per trattamenti di lesioni molto lunghe, impossibili da farsi con VMAT senza dover ricorrere a giunzione dei campi, il tempo di beam-on del sistema può arrivare a 10 min.

E' da tener presente che VMAT si basa su un acceleratore con sbraccio a C dotato di un MLC convenzionale, ed è fatta con una sola rotazione del gantry. Ha già quindi una prima limitazione nella lunghezza del target (in direzione cranio caudale) nel caso si debbano trattare delle lesioni di lunghezza superiore al campo del MLC.

Viene poi naturale porsi le seguenti domande:

- Il programma per far funzionare VMAT userà lo stesso TPS, o avrà bisogno di una stazione di lavoro o di un modulo supplementare ?
- Come questo hardware verrà integrato nella già pesante configurazione della *Varian* / *Elekta* ?
- Come sarà effettuato il QA ? Quanto tempo sarà necessario per la routine di QA ?
- Come saranno gestiti i pericoli di collisione gantry-paziente (l'isocentro sarà sempre al centro del target ?) ? Se sarà previsto un software anticollisione, si può aver fiducia che funzioni bene e senza pericolose interruzioni ?
- Che cosa succede per le lesioni neoplastiche che non possono essere trattate con una sola rotazione perché sono troppo lunghe ?
- Come si potranno effettuare queste giunzioni, o come si potrà gestire lesioni multiple distanti in una sola seduta ?
- Come potrà essere mantenuta la precisione dell'isocentro, se l'acceleratore è sottoposto a continue rotazioni ?
- Potrà mai questa tecnica avere il calcolo della dose somministrata *on line*, per eseguire un piano "real adaptive" con adattamento "*real time*" della dose, come attualmente sta facendo TomoTherapy ?

- Come potrà la VMAT gestire il movimento del target e l'interplay fra questo movimento e il movimento dinamico delle lamelle, sapendo che con il movimento elicoidale non si hanno questi problemi ?
- Quale sarà la dose integrale con un collimatore multi-lamellare convenzionale ?

Riassumendo, tutte le tecniche radioterapiche tradizionali (compresa la IMRT) prevedono che l'apparecchio "colpisca" il tumore usando un certo numero di traiettorie. Paragoniamo ora il tumore ad un bersaglio, colpito da un piccolo numero di "cecchini": con VMAT, la continua rotazione dell'apparecchio durante l'irradiazione produce una situazione simile a quella in cui 180 cecchini colpiscono il bersaglio nello spazio di poche decine di secondi. A questo si unisce il fatto che i cecchini in posizione migliore (i quali colpiscono solo il tumore) sparano "proiettili" più potenti, mentre quelli in posizione sfavorevole (che colpiscono anche gli organi sani) usano proiettili meno potenti.
Questa semplificazione serve per capire che l'esecuzione di VMAT richiede un complesso sfruttamento di tutte le possibilità offerte dagli apparecchi di trattamento (acceleratori lineari). Si tratta quindi di una tecnica molto sofisticata, che richiede una elaborazione particolarmente complessa del piano di terapia.

7.2.4 Confronto dei benefici clinici per i pazienti

I benefici clinici che si hanno con il sistema **HI-ART** rispetto agli acceleratori convenzionali **LINAC** sono:

- Una maggiore precisione di trattamento (con miglioramento dell'efficacia) e una migliore qualità d'immagine, per la stabilità e precisione meccanica della rotazione del gantry.
- Una minor radiazione dispersa, assenza completa della radiazione neutronica, diminuita dose integrale con diminuito rischio di carcinogenesi indotta, per le minori dimensioni della macchia focale, per la forma a conchiglia dei collimatori primari, per l'assenza di filtro equalizzatore, per la forma a ventaglio del fascio,per l'altezza delle lamelle del MLC, per il sistema di apertura e chiusura delle lamelle (che non sono contrapposte le une alle altre).
- Una maggior qualità del fascio erogato che ha uno spettro costante nelle porzioni periferiche del profilo con conseguenti minori errori nel calcolo della distribuzione di dose, per l'assenza del flattening filter.
- Un aumento della dose in profondità con il risparmio dei tessuti sani, dovuto alla tecnica elicoidale di erogazione e all'assenza del flattening filter.
- Un maggior dose-rate ed una diminuzione del tempo di trattamento, per l'assenza del flattening filter e per la diminuita distanza sorgente-isocentro (85 cm in confronto a 100 cm).
- Una maggior precisione nel posizionamento del paziente con la risoluzione dei problemi di set-up per la migliore stabilità della struttura, per la maggior precisione dell'isocentro e per le migliorie apportate dalla tecnica IGRT.
- Nessun problema di interplay fra il movimento delle lamelle del collimatore dinamico ed il movimento della lesione neoplastica con il respiro (gating respiratorio 4D, paragrafo 6.2.2), con la produzione di punti caldi e freddi all'interno del target.
- Una maggiore capacità di conformazione del fascio (ossia una miglior IMRT), con la possibilità di trattare lesioni neoplastiche di qualsiasi tipo e forma ed in vicinanza di organi critici in un'unica seduta. Questo è dovuto ad un maggior numero di gradi di libertà, dovuto ad un maggior numero di beamlet (rispetto allo stesso numero di qualsiasi altra tecnica oggi esistente),

ottenuti mediante 51 porte d’ingresso, ognuna delle quali con 64 possibilità di diverse modulazioni del fascio, ciascuna delle quali ha 100 livelli di fluenza. A questo si aggiunge la possibilità di variazione del *pitch* per l’avanzamento del piano porta-paziente.

- La capacità di trattare lesioni multiple in un'unica seduta.
- La capacità di effettuare il trattamento e la TAC in una sola seduta.
- La capacità di effettuare tecniche di ipofrazionamento e di dose escalation (con dose ancora accettabile agli organi critici), grazie alla maggior capacità di conformazione e la maggior sicurezza di precisione balistica.
- La capacità di effettuare la “*conformal avoidance*” tracciando il contorno degli organi critici da evitare e irradiando la parte restante, anche per intenti palliativi.
- Una grande versatilità di utilizzazione clinica: dalle piccole lesioni stereotassiche cerebrali alle cranio-spinali in toto e alle total body, poiché il campo di trattamento è compreso in un cilindro avente un diametro di 65 cm per una lunghezza di 160 cm (in confronto a campi di trattamento limitati a 40 x 40 cm^2, all’isocentro del LINAC).
- Possibilità di effettuare ri-trattamenti nei quali gli organi critici hanno già superato una certa soglia, impossibili da trattare con gli acceleratori lineari.
- La possibilità di effettuare piani di trattamento semplici e utili con il nuovo programma StatRT, in particolare per la radioterapia d’urgenza, senza dover trasportare il paziente dalla sala di simulazione alla sala di trattamento, ma utilizzando la MVCT per una simulazione ed il piano di trattamento in linea.
- La possibilità di effettuare, con il nuovo programma TomoDirect, piani di trattamento per la mammella e per le metastasi semplici (ad esempio distribuite lungo l’asse cranio-caudale ed il cranio in toto).
- La grande flessibilità di utilizzo clinico per tutte le tipologie di tumore e non solamente per i casi tipici nei quali viene utilizzato l’IMRT: dalle lesioni intra-craniali inferiori ai 5 mm, ai semplici trattamenti palliativi, ad una semplice prostata, alla TBI (Total Body Irradiation).
- La possibilità di ricostruzione della dose effettivamente somministrata seduta per seduta, mediante l’utilizzazione dei segnali rilevati in uscita dal set di rivelatori, passando così da un concetto di dose pianificata ad un concetto di dose effettivamente somministrata.
- La possibilità di effettuare una correzione della dose in corso di trattamento: questa è la terapia “adaptive”, detta anche DGRT - Dose Guided Radiation Therapy.
- Maggior sicurezza del paziente: con il LINAC si ha la possibilità di collisione fra il paziente e lo sbraccio rotante, con necessità di implementazione di dispositivi di anticollisione; con HI- ART non vi è alcuna possibilità di collisione, perchè i rivestimenti esterni racchiudono completamente la parte rotante.
- Evoluzioni future come l’Advanced Delivery, che sincronizza i movimenti del lettino con i movimenti del collimatore principale e consente una riduzione del tempo di irradiazione del 66%, o le tecniche “adaptive” in tempo reale per risolvere il problema *dell’organ motion intrafraction* nella generalità dei casi (non solo quello dovuto al respiro).

Dalla letteratura e dalla casistica a nostra disposizione, le indicazioni prevalenti per il sistema HI-ART (usato in modo elicoidale) sono quelle relative alla prostata e al distretto testa-collo. In queste zone in particolare si evidenziano i vantaggi del sistema HI-ART rispetto agli acceleratori tradizionali “arricchiti” delle tecniche IGRT e IMRT. Per gli altri distretti si avrà un incremento

della percentuale dei trattamenti con la modalità TomoDirect dedicata soprattutto ai trattamenti della mammella, e con la modalità StatRT.
Dagli articoli esistenti in letteratura (più di 900 pubblicati a partire dal 2000), il cui numero sta incrementando anno per anno, appare tutta l’evidenza clinica della superiorità del sistema **HI-ART** rispetto ai **LINAC** convenzionali, anche se dotati di IMRT, IGRT e VMAT (per gli articoli, rimandiamo alla bibliografia a fondo tesi).
Con il sistema HI-ART della TomoTherapy, tutte tipologie di tumori sono trattabili con IMRT e IGRT con riduzione della tossicità, con maggiori probabilità di controllo locale e regionale della malattia, e contemporanea riduzione di probabilità di insorgenza di complicanze ed effetti collaterali ai tessuti sani.
Sono riportate di seguito in Figura 64 le distribuzioni di dose più significative, a dimostrazione della versatilità e degli evidenti vantaggi che si hanno nell’uso del sistema **HI-ART.**

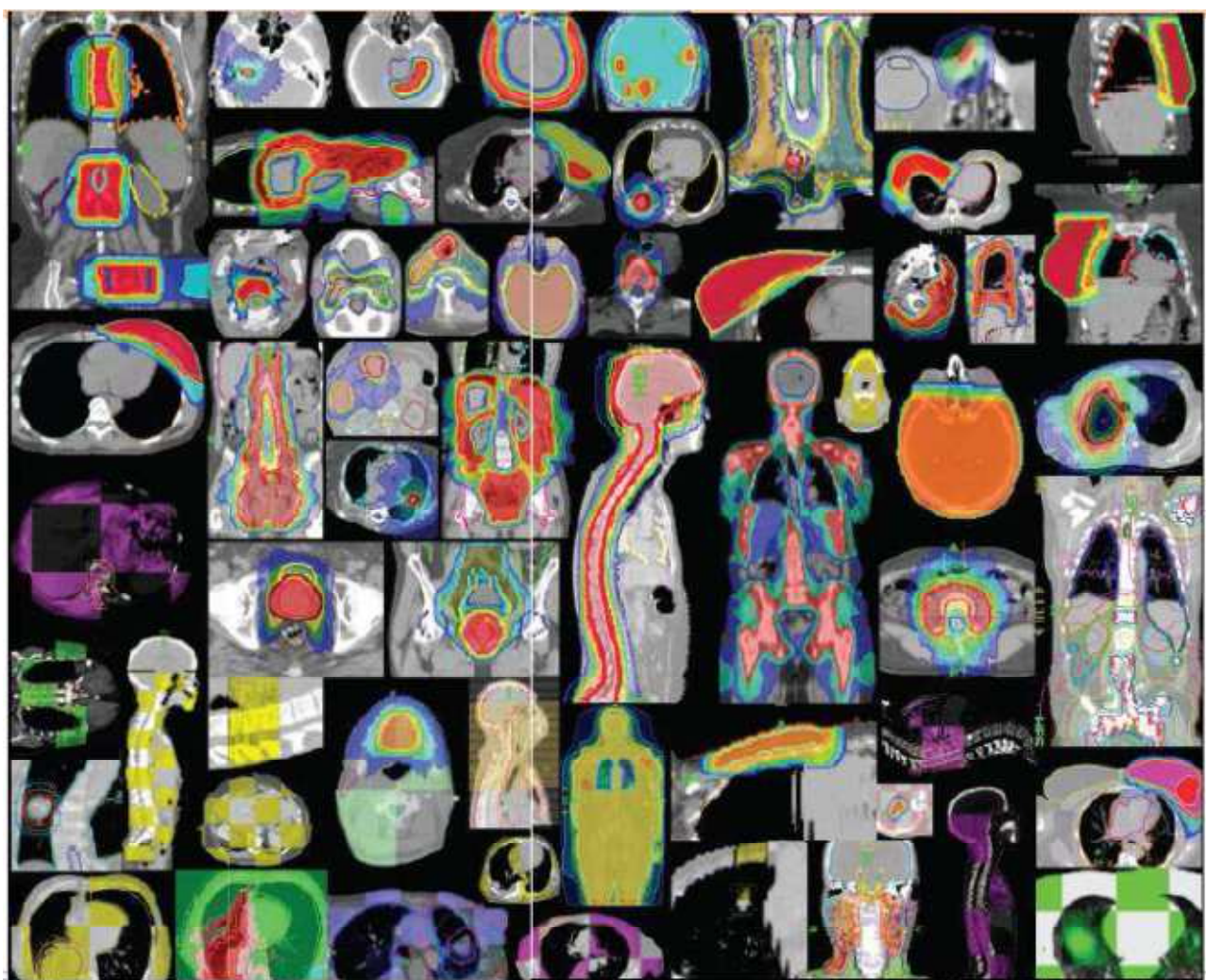



Figura 64.

I sistemi **LINAC** tradizionali, dotati di IGRT, IMRT, VMAT, a causa delle limitazioni delle dimensioni dei MLC tradizionali, possono eseguire trattamenti in IMRT limitati solamente a:

- testa-collo;
- mammella;
- prostata;
- lesioni cerebrali con trattamenti stereotassici con caschi invasivi;
- piccole lesioni cerebrali con trattamenti stereotassici con caschi invasivi;
- lesioni polmonari di dimensioni inferiori a i 6 cm.

Le distribuzioni di dose ottenute con l'IMRT tradizionale sono qualitativamente inferiori a quelle ottenute con il sistema per tomoterapia, e con le nuove tecniche VMAT e Rapid Arc si hanno notevoli problemi per la modulazione del fascio, che risulta insufficiente ad assicurare l'omogeneità della dose al volume bersaglio.

Sono inoltre ancora presenti difficoltà operative dovute alla complessità dei sistemi e dell'analisi di qualità.

7.2.5 Considerazioni economiche: confronto dei costi d'investimento iniziale dei due sistemi

Tenendo ben presente che per una valutazione economica completa di un investimento per un sistema medicale si deve prendere in considerazione non solamente il costo di acquisto iniziale, ma anche le successive spese per le opere, per l'installazione, la messa in marcia e la successiva gestione, si considerano in questo paragrafo i costi di acquisto dei 2 sistemi: **LINAC** e **HI-ART**

Per effettuare una comparazione e un'analisi dei costi iniziali dobbiamo prendere in considerazione le funzionalità del sistema HI-ART e cercare di ottenere funzionalità analoghe, anche se di minor efficacia e valore clinico, con le apparecchiature tradizionali esistenti sul mercato (vecchi acceleratori lineari). Alcuni dei dispositivi che si dovrebbero acquistare per ottenere funzionalità che tentano di imitare quelle del sistema HI-ART sono:

- LINAC "Dual energy" di elevate prestazioni, con elettroni, completo di consolle di controllo.
- Sistema di laser, fissi e mobili, per effettuare il posizionamento del paziente.
- Collimatore multi-lamellare di tipo sofisticato per effettuare la IMRT.
- Sistema EPID (Electronic Portal Imaging Device).
- Sistema OBI (On Board Imager) per effettuare la IGRT (Image Guided RadioTherapy) con il metodo della CTCB (Computed Tomography Cone Beam).
- Sistema computerizzato per il calcolo della distribuzione di dose di un piano di trattamento.
- Sistema con modulo di software per l'effettuazione della simulazione virtuale e per la ricostruzione delle immagini DRR (Digitally Reconstructed Radiograph).
- Sistema per verifica del set-up iniziale del paziente mediante confronto delle con le immagini EPID e DRR per la verifica del trattamento.
- Sistema dosimetrico per la dosimetria dei fasci e per i controlli di qualità con l'IMRT.

Ricordiamo inoltre che nel sistema HI-ART è inclusa anche la funzionalità di una TAC a spirale con ricostruzione volumetrica dell'immagine, che ha un notevole valore: praticamente al costo a cui siamo arrivati ora aggiungendo tutti questi componenti ad un vecchio acceleratore lineare, dovremmo aggiungere il costo di un intero macchinario per tomografia computerizzata.

Alla luce delle precedenti considerazioni si può verificare facilmente che per ottenere funzionalità equivalenti acquistando tutti gli "*add-on*" al sistema acceleratore lineare tradizionale, si ha una

spesa superiore a quella di un sistema HI-ART**,** e in aggiunta si investe in un sistema che è già al massimo del suo sviluppo.

7.2.6 Tempistiche di trattamento e non

7.2.6.1 Tempi di montaggio e messa in marcia

Notoriamente il sistema LINAC ha un lungo periodo di installazione e soprattutto di avviamento, perché è necessario effettuare la caratterizzazione dei 2 fasci fotoni e degli svariati fasci di elettroni di diversa energia per i diversi campi. E’ inoltre molto lungo anche l’avviamento delle tecniche IGRT e IMRT su questa macchina.
Il periodo per l’avviamento di HI-ART è drasticamente più basso. Una valutazione complessiva dei tempi di installazione e di “commissioning”, dal momento in cui vengono consegnate le macchine al momento in cui si tratta il primo paziente, prevede 6 settimane per **HI-ART** contro i 6 mesi necessari per il **LINAC.**

7.2.6.2 Tempi di irradiazione (*beam on*)

Si può notare che il tempo di irradiazione con TomoTherapy è sempre inferiore al tempo di irradiazione degli acceleratori lineari, soprattutto relativamente a quelle tipologie di tumori che possono essere trattati con il LINAC in IMRT, per le limitazioni di campo del MLC.
La nozione comune, che il tempo di irradiazione del sistema **HI-ART** è maggiore del tempo di irradiazione del **LINAC**, deriva dal fatto che con HI-ART normalmente vengono trattati i casi più lunghi, complicati e difficili, che non possono essere effettuati con l’acceleratore lineare in IMRT: questi sono le TBI, le TMI, per le quali necessariamente occorre molto tempo, mentre con l’acceleratore lineare vengono eseguiti i casi più facili e veloci. Confrontando i tempi a parità di tipologia, di tumore e di distribuzione dosimetrica, ci si accorgerà del contrario.

7.2.6.3 Tempi di trattamento totale con tecnica elicoidale IMRT/IGRT: permanenza complessiva del paziente in sala di trattamento

Nel confronto dei tempi di trattamento occorre tenere presente che i tempi totali di trattamento sono dati dalla somma dei tempi seguenti:

- tempo per l’ingresso del paziente nell’area antistante la sala di trattamento, con deposito nello spogliatoio del vestiario ingombrante e quant’altro;
- tempo per l’ingresso del paziente nella sala di trattamento e sistemazione sul lettino;
- tempo di centratura mediante i laser;
- tempo di registrazione della posizione del paziente sul lettino mediante la tecnica IGRT;
- tempo di emissione del fascio terapeutico con metodologia IMRT e con geometria elicoidale. Tale sequenza viene definita dal calcolo personalizzato di distribuzione di dose, elaborato precedentemente dal fisico sanitario e memorizzato dal sistema;
- tempo di discesa del paziente dal lettino di trattamento;
- tempo di uscita del paziente dalla sala;
- tempo di passaggio allo spogliatoio per recupero degli oggetti ingombranti.

I tempi per l’ingresso del paziente nella sala di trattamento, di centratura, di registrazione e di passaggio allo spogliatoio sono identici sia per il **LINAC** che per il sistema **HI-ART**: quello che varia fra le due metodiche è solo il tempo di irradiazione. Si considerano di conseguenza differenze

di tempi che sono sempre dell'ordine massimo di 5 min, ma bisogna sempre ricordarsi che si deve confrontare questi tempi a parità di tipologia di tumore e di distribuzione dosimetrica per i due sistemi.

7.2.6.4 Tempi di trattamento totale con sola tecnica IMRT: permanenza complessiva del paziente in sala di terapia

Il tempo complessivo della seduta di trattamento, incluso il procedimento di IGRT, è tipicamente più veloce del solo trattamento IMRT del LINAC (senza la guida dell'immagine), e quindi con migliori risultati clinici.
Per esempio i trattamenti tipici della prostata con guida di immagine richiedono soltanto 15 min, i trattamenti testa-collo richiedono 20 min e i trattamenti cranio-spinali richiedono 30 min (Ovviamente i tempi cambiano a seconda della dose da irradiare, ma mediamente possiamo assumere questi tempi come validi). Rispetto ad un **LINAC,** nel sistema **HI-ART** inoltre, vi è anche un notevole risparmio di tempo nei seguenti casi:

- per i campi grandi, perché non vi è necessità di ripetere le sedute e si evitano tutti i problemi di giunzione dei campi;
- per le lesioni multiple, a meno che non siano molto vicine, si può procedere ad un trattamento simultaneo con una sola seduta: il tempo di trattamento per ogni distretto è tipicamente 3 o 4 min. Con un LINAC, nel caso di lesioni multiple si deve ripetere la seduta centrando l'isocentro sulla singola lesione (il tempo di trattamento si moltiplica per il numero delle lesioni);
- con HI-ART si ha la possibilità di variare il tempo di irradiazione (beam-on) semplicemente scegliendo il Modulation Factor e lo spessore del fascio, o variando la qualità della distribuzione dosimetrica.

7.2.6.5 Tempi di trattamento con le nuove funzionalità StatRT, TomoDirect e AlignRT

Grazie al nuovo tavolo di trattamento "High Performance", al software 4.0, all'opzione TomoDirect e AlignRt, il sistema **HI-ART** consente di trattare 40 pazienti al giorno con un'attività complessiva di 10 ore con IMRT e IGRT, alla pari di qualsiasi **LINAC**, dove generalmente però vengono eseguiti casi meno complessi e non sempre con IGRT e IMRT .

7.2.7 Impiego di risorse

Con HI-ART l'impiego di risorse, specie per i campi più sofisticati in IMRT, è notevolmente ridotto: è stato infatti progettato con l'obiettivo della semplicità e facilità d'uso, e di conseguenza può essere gestito da un minimo di personale. A titolo esemplificativo viene riportata la Figura 65.
Sono evidenti la maggiore complessità del LINAC e i diversi data-base usati per lo stesso paziente.
HI-ART è completamente integrato, compatto e molto semplice nell'uso con risparmio di risorse per la gestione giornaliera: usa un solo data-base, ossia un solo archivio per i pazienti, che è usato sia dal TPS che dalla stazione per l'operatore (con funzioni di registrazione e trattamento del paziente) e con funzioni di Record & Verify integrate.
Più in particolare l'operatore di un **LINAC**, oltre a dover gestire la IMRT, IGRT, IMAT, VMAT/Rapid Arc, deve prevedere e definire diversi altri parametri e gestire i seguenti accessori:

- coni o limitatori per elettroni;
- blocchi per conformare il campo (problemi di sicurezza per il paziente);
- filtri a cuneo;

- definizione di angoli del gantry;
- definizione di angoli del collimatore;
- definizione di angoli del lettino di trattamento;
- comandi pensili;
- stazioni di lavoro per definire i profili o le coordinate del MLC;
- motorini per ogni singola lamella del MLC (di difficile manutenzione);
- determinazione e registrazione delle dimensioni del campo/collimatori;
- determinazione e registrazione dei campi luminosi.

HI-ART *- Posto di comando* ***LINAC*** *- Posto di comando*

Figura 65.

Con **HI-ART** le funzionalità di questi accessori sono completamente integrate, non è necessaria la loro definizione e si ha un'estrema semplicità d'uso e di gestione della macchina, con miglioramento della sicurezza globale.

CAPITOLO 8. CONSIDERAZIONI FINALI E CONCLUSIONE

8.1 Altre informazioni utili

8.1.1 L’assistenza tecnica

L’affidabilità del sistema HI-ART è stimata attorno al 97 %, alla pari di quella dei LINAC.
L’assistenza tecnica è perfettamente organizzata in Europa, e fa capo all’Head Quarter di Bruxelles: essa si basa essenzialmente su un nuovo sistema di “*tele-monitoring*” delle curve caratteristiche dei principali componenti, che sono continuamente confrontate con delle curve predeterminate definite “*gold standard*”, che caratterizzano il perfetto funzionamento. Quando le 2 curve divergono, si ha la conoscenza preventiva di un possibile guasto.
In tutti i paesi europei, Italia compresa, sono stati organizzati depositi di pezzi di ricambio, un servizio efficiente di logistica e una rete capillare di Field Service Engineer (FSE). Un supporto addizionale al cliente viene effettuato mediante un *call center* funzionante 24 ore su 24, per 7 giorni alla settimana, per 365 giorni l’anno. In questo modo viene assicurato un tempo di risposta e di riparazione dei guasti molto breve, inferiore a quello dell’acceleratore lineare.

8.1.2 Guasti

La TomoTherapy HI-ART System, essendo un macchinario assemblato da numerosissimi componenti tecnologici, va incontro a numerosi guasti o malfunzionamenti.
Essendo un’apparecchiatura ancora in “giovane età”, questi malfunzionamenti tendono a verificarsi molto frequentemente, tant’è che l’azienda che fornisce il macchinario ha il compito di assegnare a questo macchinario anche un tecnico specializzato, figura di fondamentale importanza per risolvere appunto tutti i momentanei guasti nel minor tempo possibile.
Quando si verifica un guasto, il sistema lo rileva e lo comunica al radioterapista tramite un messaggio che si visualizzerà a monitor nella OS (Operator Station). Una volta avvenuto ciò, il radioterapista, senza farsi prendere da eventuali paure, ha semplicemente il compito di annotare il tipo di guasto segnalato in un apposito “quaderno o file” (che sarà interamente riservato a questo compito).
Se il malfunzionamento non è mai stato verificato, l’operatore contatterà il tecnico specializzato che risolverà il problema nel minor tempo possibile, o indicando delle procedure da svolgere tramite telefono, oppure recandosi direttamente al centro oncologico in questione. Una volta risolto il problema, è buona norma annotare accanto al tipo di guasto verificatosi la procedura che è stata messa in atto per risolverlo, in modo da creare così un “*anagrafica dei guasti*”.
Se invece l’operatore riscontra un malfunzionamento identico (simile non basta) ad un altro già presente all’interno del quaderno, può procedere alla sua risoluzione tramite le istruzioni che troverà proprio nel report.
Di seguito sono riportati alcuni dei più frequenti guasti riscontratisi all’apparecchiatura in possesso dell’Istituto scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori IRST di Meldola (FC):

- MLC si trova in una posizione sbagliata → OFF/ON;
- il sistema di controllo della dose è interrotto, l’Hardware non lo rileva → contattare il tecnico;

- l’OS perde la comunicazione con l’apparecchiatura → fermare il sistema, se persiste contattare il tecnico;
- LINAC hardware error → OFF + procedura di warm up + ON.

8.1.3 Manutenzioni

L’azienda che fornisce i macchinari tecnologici per radioterapia (tutti, da quello di TAC a quello di TomoTherapy) stabilisce, all’atto di vendita, un numero minimo di manutenzioni annue, da stabilire ad intervalli più o meno regolari: per quanto riguarda l’HI-ART System questo numero è 12, ovvero una manutenzione al mese (6/anno per il LINAC, e 4/anno per la TAC).
Conseguenza della manutenzione ordinaria, è la perdita di una intera giornata di lavoro: questo è infatti il tempo necessario per ultimare tutte le verifiche specifiche e tecniche del caso. Una volta terminato il processo il reparto di radioterapia invia un “report” dell’avvenuta manutenzione, contenente tutti i dati e parametri (anomali e non) riscontrati, alla sezione di Ingegneria Clinica che si occupa della gestione sicura, appropriata ed economica delle tecnologie e delle apparecchiature in ambito clinico.

8.2 Conclusione

Il confronto da un punto di vista puramente tecnologico tra il LINAC e il sistema HI-ART è difficile da fare, poichè appartengono a due segmenti di mercato totalmente differenti. Il nuovo strumento è nettamente superiore al precedente: ha una TAC integrata, con la possibilità unica di IGRT con un’ imaging 3D e di radioterapia *adaptive on line*, ha i più grandi campi IMRT esistenti (fino a 160 cm) ottenuti grazie al movimento longitudinale e sincronizzato del lettino, ha una rotazione continua di 360° del gantry, ha un collimatore multi-lamellare binario ad aria compressa con il movimento veloce delle lamelle, ha la migliore distribuzione di dose per la potenza di calcolo del suo TPS incorporato, è un sistema totalmente integrato e risulta molto facile da usare.
Il sistema LINAC invece è un impianto superato, perché è basato su una piattaforma che risale ad oltre 30 anni fa: anche con l’acquisto di nuovi accessori per le tecniche IMRT, IGRT, VMAT, rimane comunque un sistema obsoleto sia perché ha una concezione invecchiata, sia perché le nuove tecnologie implementate non hanno ulteriori possibilità di sviluppo. L’aggiunta degli accessori per IGRT e IMRT e soprattutto la tecnica VMAT (Rapid Arc) comporta una sollecitazione oltremodo logorante di un complesso meccanico che non è stato progettato specificatamente per utilizzazioni di questo tipo.
Dal punto di vista dei benefici clinici, con l’apparecchiatura per tomoterapia si ha la possibilità di effettuare una IGRT giornaliera, trattare larghi campi, complicate geometrie e lesioni multiple in una sola seduta; anche le opportunità di ipofrazionamento e le tecniche *adaptive* sono nettamente superiori a quelle dell’acceleratore convenzionale “modificato”, e non si possono ottenere con nessuna altra macchina che non sia la TomoTherapy HI-ART.
Le opportunità di ricerca a livello europeo sono tangibili e vi è uno spazio enorme per le nuove funzionalità che verranno implementate, DGRT (Dose Guided Radiation Therapy) su tutte. HI-ART infatti ha la possibilità di notevoli sviluppi tecnologici futuri con un ulteriore miglioramento dei già superiori vantaggi clinici descritti.
Oltre ad avere un costo d’acquisto iniziale inferiore come apparecchiatura, HI-ART ha un costo di realizzazione delle opere d’installazione inferiore e un costo di gestione inferiore rispetto al sistema

tradizionale LINAC. Anche da un punto di vista economico è quindi una scelta conveniente rispetto all'acceleratore lineare, in quanto l'acquisto di un sistema HI ART ha un grandissimo richiamo d'immagine per la struttura ospedaliera e di ricerca presso la quale viene installato, perché è uno strumento ideale per la sperimentazione clinica. Esso consente inoltre di aumentare la produttività dell'intero reparto di radioterapia perché permette non solo un maggior numero di esami (considerato singolarmente), ma consente anche agli acceleratori già funzionati nel reparto di lavorare ad un maggior numero di casi più semplici, perché contemporaneamente i casi più difficili e complicati vengono assorbiti da HI-ART.

Non è però sufficiente possedere delle tecnologie avanzate per poter eseguire dei "trattamenti avanzati": si desidera sottolineare come la tecnologia da sola, se non viene contemporaneamente garantito un percorso ottimale che va dalla diagnosi, alla "stadiazione" di malattia, alla preparazione del personale, al trattamento multidisciplinare ed alle verifica e controllo dello stesso, non è in grado di migliorare la qualità complessiva delle nostre cure.

A mio parere *Varian* e *Elekta* (produttori dei vecchi acceleratori lineari) stanno chiaramente imitando TomoTherapy Incorporated: perché allora non seguire chi è veramente stato il primo in questo settore (IMRT erogata con movimento rotatorio e poi elicoidale) e quindi ha una maggiore esperienza, piuttosto che rincorrere chi faticosamente cerca di copiare questa tecnica?

TomoTherapy, come è stato spiegato è stata la prima azienda che ha messo in pratica l'idea della tecnica rotazionale di irradiazione: mentre le altre società cercheranno di raggiungerla, nel frattempo TomoTherapy avrà aggiunto migliori e nuove funzionalità alla stessa macchina. Già solo il fatto che *Elekta* e *Varian* cerchino di imitarla, sta a significare che veramente TomoTherapy è sulla strada giusta (oltre che essere in vantaggio) per affrontare e risolvere i problemi della radioterapia.

BIBLIOGRAFIA

TomoTherapy – Guida per l'utente, Sezioni 1 e 3.

American Association of Physicists in Medicine, Volume 29 (2003):

- *In Intensity-Modulated Radiation Therapy: the State of the Art; pp. 247-284.*

American Society for Blood and Marrow Transplantation, Volume 12 (2006):

- *Targeted total marrow irradiation using three-dimensional image guided tomographic intensity-modulated radiation therapy: an alternative to standard total body irradiation; pp. 306-315.*

Atti – IV Congresso Nazionale Associazione Italiana di Fisica Medica (2005):

- *Caratterizzazione dosimetria e primo utilizzo della Tomoterapia all'HSR; pp. 359-362.*

Bollettino OMCeO Napoli (2011):

- *La tomoterapia; pag. 14.*

Bone, Volume 45 (2009):

- *Stereotactic radiosurgery for spinal metastases: case report and review of treatment options; pp. 817-821.*

Clinical Oncology, Volume 21 (2009):

- *Early experience of tomotherapy based intensity-modulated radiotherapy for breast cancer treatment; pp. 294-301.*

Dossier 199 (2010):

- *Innovative radiation treatment in cancer: IGRT/IMRT; pp. 24-27.*

International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Volume 38 (1997):

- *Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy; pp. 667-672.*

International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Volume 56 (2003):

- *Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT; pp.83-88.*

International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Volume 60 (2004):

- *A challenge to traditional radiation oncology; pp. 1241-1256.*

International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Volume 63 (2005):

- *Evaluation of image-guided helical tomotherapy for the retreatment of spinal metastasis; pp. 1573-1583.*

International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Volume 65 (2006):

- *Dosimetric comparisons of helical tomotherapy treatment plans and step-and-shoot intensity-modulated radiosurgery treatment plans in intracranial stereotactic radiosurgery; pp. 608-616.*

International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Volume 70 (2008):

- *Investigation of accelerated partial breast patient alignment and treatment with helical tomotherapy unit; pp. 1272-1280.*

International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Volume 70 (2008):

- *Actual dose variation of parotid glands and spinal cord for nasopharyngeal cancer patients during radiotherapy; pp. 1256-1262.*

International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Volume 74 (2008):

- *Simultaneous multitarget irradiation using Helical Tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with multiple extrahepatic metastases; pp. 412-418.*

International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Volume 75 (2009):

- *Helical tomotherapy for simultaneous multitarget radiotherapy for pulmonary metastasis; pp. 703-710.*

International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Volume 76 (2010):

- *Dynamic jaws and dynamic couch in helical tomotherapy; pp. 1266-1273.*

Medical Dosimetry, Volume 30 (2005):

- *Total scalp irradiation using helical tomotherapy; pp. 162-168.*

Medical Physics, Volume 20 (1993):

- *Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy; pp. 1709-1719.*

Medical Physics, Volume 30 (2003):

- *Non tumor integral dose variation in conventional radiotherapy treatment planning; pp. 2065-2071.*

Medical Physics, Volume 31 (2004):

- *Radiation characteristics of helical tomotherapy; pp. 396-404.*

Physics in Medicine and Biology, Volume 50 (2005):

- *The use of megavoltage CT (MVCT) images for dose recomputations; pp. 4259-4276.*

Physics in Medicine and Biology, Volume 52 (2007):

- *A motion phantom study on Helical Tomotherapy: the dosimetric impact on delivery techniques and motion; pp. 243-255.*

Radiotherapy and Oncology, Volume 84 (2007):

- *Significant reduction of acute toxicity following pelvic irradiation with Helical TomoTherapy in patients with localized prostate cancer; pp. 164-170.*

Radiotherapy and Oncology, Volume 89 (2008):

- *Dosimetric comparison of helical tomotherapy and step-and shoot intensity modulated radiotherapy in nasopharingeal carcinoma; pp. 89-96.*

Strahlentherapie und Onkologie, Volume 185 (2009):

- *Reirradiation of multiple brain metastases with helical tomotherapy. A multifocal simultaneous integrated boost for eight or more lesions; 89-93.*

SITOGRAFIA

http://www.accuray.com/treatment-centers/Italy?tid=116

http://www.irst.emr.it/

http://www.prevenzionetumori.it/archivio/archivio_text.php?cat_id=771&pos=

http://www.el-se.com/portal/browsetech.asp?t=14

http://www.gvonline.it/public/approfondimento.php?id=1755

http://www.elekta.com/healthcare-professionals/products/elekta-oncology/treatment techniques/positioning-and-immobilization/hexapod-evo-rt-system.html

http://www.tomotherapy.com/

http://www.tecnologieavanzate.com/index.php?option=com_content&view=article&id=49:gafchromic&catid=39:filmdosimetria-gafchromic&Itemid=149

http://www.el-se.com/portal/browseprod.asp?p=56